Министерство здравоохранения СССР

ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

С. З. ПАЩЕНКОВ, С. С. ДЯЧЕНКО, Н. И. АХМИНА

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Научный обзор

Под редакцией
члена-корреспондента АМН СССР,
профессора доктора медицинских наук
Н. П. БОЧКОВА

Москва – 1974

УДК 616.89-008.441.13-036.12-156.7 (047)

В постановлениях ЦК КПСС и Совета Министров СССР (июнь 1972 г.) "О мерах по усилению борьбы против пьянства и алкоголизма" предусмотрены важные мероприятия по дальнейшему усилению и расширению научных исследований для выяснения этиологии и патогенеза алкогольных заболеваний как основы для изыскания более эффективных методов терапии и профилактики.

В обзоре проанализированы данные литературы, перспективность существующих методов изучения роли генетических факторов в этиологии и патогенезе алкоголизма (клинико-генеалогический, близнецовый, метод приемных детей, биохимический, цитогенетический, генетических маркеров, моделирование на животных). Отдельно рассмотрен вопрос о действии алкоголя на потомство. Подобный обзор издается впервые.

Издание рассчитано на психиатров, наркологов, невропатологов, врачей смежных специальностей, разрабатывающих вопросы, связанные с алкоголизмом, а также на врачей широкого профиля.

Обзор подготовлен Всесоюзным научно-исследовательским институтом медицинской и медико-технической информации МЗ СССР и Институтом медицинской генетики АМН СССР.



ВВЕДЕНИЕ

Об отрицательном влиянии алкоголя на потомство знали еще в глубокой древности. В греческой мифологии приводятся сведения, что богиня Юнона родила от опьяневшего Юпитера хромого Вулкана.

Ликург (Спарта, VIII-IX вв. до н.э.) запрещал в день свадьбы употребление крепких напитков под угрозой тяжелого наказания. Гиппократ указывал, что причиной эпилепсии, идиотизма и других нервно-психических заболеваний является пьянство родителей, которые пили вино в день зачатия. Аристотель писал, что женщины, предающиеся пьянству, рождают детей, похожих в этом отношении на своих матерей. А фраза Плутарха – ebrii ebrois gignunt (пьяницы рождают пьяниц) – стала пословицей.

Научная литература (XIX – начало XX в.) о роли наследственности в возникновении и развитии алкоголизма весьма противоречива. Во многих опубликованных исследованиях роль наследственности в развитии алкоголизма, несомненно, преувеличивалась; можно даже встретить утверждение о существовании наследственного алкоголизма.

Morel (1857 г.) утверждал, что алкоголизм ведет к вырождению. Он проследил четыре поколения больных хроничес-

ским алкоголизмом: в первом поколении он нашел нравственную испорченность, алкогольные излишества; во втором – обычное пьянство; в третьем – ипохондрию, меланхолию, самоубийства; в четвертом поколении преобладали тупость, идиотизм, бесплодие и другие аномалии.

По мнению Legrain (1889), потомки больных алкоголизмом в первом поколении нередко являются пьяницами, в третьем же поколении наблюдается якобы почти полное вымирание семьи.

Однако данные Morel и Legrain о наследственной обусловленности алкоголизма не могут быть признаны убедительными, так как они необоснованно игнорировали социальные факторы и экзогенные вредности (инфекции, травмы, и т.д.). Видный исследователь этой проблемы А. М. Коровин (1907) на основании изучения своих пациентов пришел к выводу, что 70% первенцев алкоголиков становятся алкоголиками под влиянием "условий домашней, школьной и общественной жизни во взаимодействии с питейными предрассудками и обычаями".

Интерес к проблеме алкоголизма и наследственности значительно возрос за последние годы. Бурный прогресс генетики, в частности медицинской генетики, не мог не отразиться на состоянии этой проблемы. В настоящее время ее изучают с помощью всех основных методов генетики, в том числе с помощью анализа ферментов, кариотипирования и т.д., создаются экспериментальные модели алкоголизма на животных.

Значительным событием в изучении причин возникновения и развития алкоголизма следует считать международную конференцию "Природа и воспитание при алкоголизме", которая состоялась в США в августе 1971 г. Название ее не случайно. Многие исследователи справедливо подчеркивают своеобразие этого заболевания, при котором весьма трудно разграничить у пациентов природные (наследственные) особенности и результаты воспитания.

Проблему "алкоголизм и наследственность" необходимо рассматривать, по крайней мере, в трех аспектах:

1) изучение роли генетических факторов в этиологии;
2) патогенез алкоголизма;
3) действие алкоголя на потомство.

В начале обзора рассматриваются первые два аспекта. О действии алкоголя на потомство говорится в специальной главе.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛИЗМА

Исследователи, занимающиеся вышеуказанной проблемой, применяют самые различные приемы и методы. Все исследования можно разделить на 7 групп: 1) клинико-генеалогический метод; 2) близнецовый; 3) изучение приемных детей; 4) биохимический метод; 5) цитогенетический; 6) метод генетических маркеров; 7) исследования на животных.

Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод исследования – наиболее старый, широко распространенный и сравнительно легко доступный в медицинской генетике. С его помощью был выяснен характер наследования многих признаков как в норме, так и в патологии, установлены группы сцепления, локализованы гены и т.д. Этот метод и сейчас остается основным в генетике человека, особенно в сочетании с биохимическими, цитогенетическими методами, с применением счетно-вычислительной техники и т.п.

Подавляющее большинство работ по проблеме "алкоголизм и наследственность" осуществлено именно с помощью этого метода, многие из них выполнены отечественными учеными.

Ниже рассмотрены главные работы в этой области и сделана попытка выяснить значение указанного метода для понимания природы алкоголизма. Анализируемые труды значительно различаются по числу изученных поколений в семьях и по клиническому анализу. Некоторые из них скорее можно отнести к эпидемиологическому исследованию, чем к клинико-генеалогическому.

Многие авторы отмечают высокий процент пьющих среди родителей и родственников больных алкоголизмом.

Ф. Е. Рыбаков (1910) обследовал 1974 больных алкоголизмом и нашел, что 83,5% из них имели родственников, злоупотребляющих алкоголем, а у 22,1% отмечалось и иное нервно-психическое отягощение. Автор полагал, что наследственным путем передается предрасположение к пьянству. Однако эти зачатки не фатальны, большое значение имеют условия воспитания. "Ребенка, – писал он, – нужно пересадить на иную почву, в благоприятные внешние условия, и тогда из него вырастет трезвый и работоспособный индивид".

Исследуя родословные отдельной большой семьи, H. Kroon (1924) сделал заключение, что алкоголизм связан с полом. По мнению K. Perch (1925), предрасположение к алкоголизму, по-видимому, передается по доминантному типу наследования. Однако в дальнейшем эти выводы не подтвердились.

M. Boss (1929), изучая сибсов и родителей 909 мужчин и 166 женщин алкоголиков, обнаружил, что алкоголизм встречался у 53% отцов, 6% матерей, 30% братьев и 3% сестер.

M. Bleuler (1932) показал, что частота алкоголизма у родных братьев и сестер в 2 раза выше в семьях больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой.

K. Dohlish (1933) сравнивал сибсов и родителей хронических алкоголиков с сибсами и родителями опиумных наркоманов по заболеваемости алкоголизмом и морфинизмом. Алкоголизм был обнаружен в 22% случаев у братьев алкоголиков и в 6% у братьев опиумных наркоманов. Алкоголизм встречался в 47% случаев у отцов алкоголиков и в 6% у отцов опиумных наркоманов. Наоборот, среди родителей и сибсов опиумных наркоманов опиумная наркомания встречалась чаще, чем алкоголизм. Изучая большую группу алкоголиков и их родственников, C. Brugger (1934) обнаружил, что около 25% отцов были алкоголиками.

E. Jellinek (1945), специально изучая распространенность алкоголизма среди родителей и родственников алкоголиков, обобщил сведения о 4372 больных алкоголизмом. Оказалось, что в 52% случаев один из родителей был алкоголиком.

И. В. Стрельчук (1966), изучая семейный фактор у 1874 больных алкоголизмом, выявил, что прямая отягощенная наследственность была у 1524 больных (81,3%), при этом в 71,3% случаев страдали алкоголизмом отцы, в 10% – матери. В анамнезе 32% больных алкоголизмом имелись указания на родственников по отцу и 18,4% – по матери; у 22% больных братья и сестры страдали алкоголизмом.

По И. И. Лукомскому (1969), в 25% случаях один из родителей является алкоголиком, а оба родителя алкоголика встречаются в 12% случаев.

По данным H. Roberts (1970), риск появления алкоголика в семьях, отягощенных этой болезнью, в 20 раз выше, чем в семьях, где нет случаев алкоголизма.

При обследовании очень большой группы больных (7953 мужчин) А. К. Качаев (1970) выявил алкоголизм у родителей в 38,4% случаев. В группе больных, перенесших алкогольные психозы, эти показатели характеризуются следующим образом. Среди мужчин алкоголизм у отца выявлен в 35,6% случаев, у матери – в 1,4%, у обоих родителей – в 5,7%. Среди женщин алкоголизм у отца выявлен в 76,9% случаев, у матери – в 7,9%, у обоих родителей – в 13,8%.

G. Winokur с соавт. (1970) показал и особенно сильное преобладание алкоголизма у сибсов от алкоголиков. Среди сибсов от мужчин-алкоголиков наблюдалась вероятность чрезмерного пожизненного пьянства у 46% братьев и 5% сестер; вероятность пожизненного алкоголизма у сибсов от женщин-алкоголиков была в 50% у братьев и 8% у

сестер. Эти степени вероятностей выше, чем те, о которых докладывалось в большинстве других исследований, возможно, потому, что авторы предпочитали изучать членов семей, а не полагаться только на информацию пробандов-алкоголиков. Исследование J. Rimmer и D. Chambers (1969) показало, что в семьях, в которых были опрошены все их члены, имелись более высокие степени алкоголизма, чем это явствует из семейных историй болезни, при которых опрашивались только пробанды-алкоголики.

По данным Г. М. Энтина (1972), семейная отягощенность алкоголизмом была у 240 из 633 больных (37,9%). По утверждению автора, большинство лиц, имеющих отцов-алкоголиков, относится к группе больных алкоголизмом, сочетающимся с нервно-психическими заболеваниями (главным образом психопатии), при этом процент алкогольной наследственности наиболее высок – 44,6.

Исходя из клинических и генеалогических исследований мужчин-алкоголиков, C. Amark (1951) представил данные о вероятности психических заболеваний у родственников пробандов. При сравнении с данными по общей популяции и с данными о семьях пробандов-алкоголиков автор нашел, что психогенные расстройства у родственников алкоголиков встречались чаще, чем в общей популяции. Из трех совершенно различных категорий психогенных расстройств (депрессивные синдромы, нарушения сознания и параноидные синдромы) наиболее распространенными в этой группе были психогенные депрессии. Психогенные депрессии входят в общую схему аффективного расстройства. При сравнении с данными по общей популяции выяснилось, что у ближайших родственников пробандов-алкоголиков также часто встречалась психопатия. И, наконец, братья и отцы мужчин-алкоголиков гораздо чаще страдали алкоголизмом, чем можно было бы ожидать, хотя у ближайших родственников-женщин (сестры и матери) проявление его было незначительным.

В последнее десятилетие наибольшее число исследований по клинико-генеалогическому методу при алкоголизме были выполнены в США. Особенно тщательно в них изучались особенности нервно-психической сферы у родителей и родственников больных алкоголизмом.

G. Winokur и F. Pitts (1965) представили данные, указывающие, что у отцов 366 пациентов с аффективными расстройствами распространенность алкоголизма была в 5 раз выше, чем у отцов в контрольной группе.

По данным другой работы (F. Pitts, G. Winokur, 1966), у отцов и сибсов 62 пробандов-алкоголиков наблюдалось значительно больше случаев алкоголизма, а среди сибсов к тому же имелось увеличение числа больных с аффективными расстройствами. Алкоголизм отмечался чаще у ближайших родственников пациентов с аффективными расстройствами, у невротиков.

G. Winokur и P. Clayton (1968) сравнили клинические и семейные данные 69 мужчин-алкоголиков и 45 женщин-алкоголиков. У женщин алкоголизм чаще сопровождался депрессией, мыслями о самоубийстве и галлюцинациями; было замечено, что их родители почти не страдали психическими расстройствами. Психические болезни у родителей женщин-алкоголиков имели место в меньшем числе случаев, чем у мужчин-алкоголиков.

Изучая алкоголизм у женщин, M. Schukit с соавт. (1969) разделили 70 пробандов на 3 группы. У 39 пробандов был первичный алкоголизм, у 19 имело место предшествующее алкоголизму аффективное расстройство, а у 5 наблюдалась психопатия, тоже предшествующая алкоголизму. У остальных были другие психические расстройства. Сравнение группы первичных алкоголиков с группой алкоголиков, имеющих аффективные расстройства, подтверждает идею о том, что алкоголизм женщин-алкоголиков неоднороден.

G. Winokur с соавт. (1970) обследовали 259 пациентов-алкоголиков и опросили 507 их родственников. Из них 247 имели диагноз алкоголизма, 127 – аффективные расстройства и у 39 отмечены социопатии. 16% сестер женщин-алкоголиков и 7% сестер мужчин-пробандов были алкоголиками ($P<0,025$); 33% отцов, 35% братьев и 30% сыновей были алкоголиками по сравнению с менее чем 10% матерей, доче-

рей и сестер мужчин-алкоголиков; 20% и 19% матерей соответственно мужчин и женщин-алкоголиков, 17% и 22% сестер и 32% и 74% дочерей имели аффективные расстройства по сравнению с менее чем 10% отцов, братьев и сыновей. Таким образом, мужчины родственники пробандов (как мужского, так и женского пола) имеют повышенный риск заболеть алкоголизмом, в то время как женщины-родственницы имеют больший риск заболеть аффективными расстройствами. По мнению авторов, тот факт, что у женщин-алкоголиков чаще встречаются психически больные родственники и что родственники-мужчины пробандов чаще заболевают алкоголизмом, чем родственники-женщины, свидетельствует о возможности рецессивной, сцепленной с полом передачи алкоголизма.

В своей работе G. Winokur с соавт. (1971) выделяют три формы алкоголизма: первичный, депрессивный и социопатический алкоголизм. Авторы исследовали ту же группу больных алкоголизмом – 156 мужчин и 103 женщины. Опрошено 507 их родственников. На основании клинического изучения и подгрупповых сравнений обсуждался вопрос о том, являются ли эти три формы алкоголизма отдельными болезнями или это различные проявления алкоголизма у лиц разного пола. Авторы склонны считать, что последняя гипотеза более правдоподобна: если женщина из отягощенной семьи по каким-то причинам не пьет, то унаследованная ею склонность к алкоголизму может выразиться в депрессии. Это справедливо и для мужчин, но мужчины более склонны к алкоголизму.

Исследователи приходят к выводу, что клиническое изучение пробандов-алкоголиков и их родственников первой степени родства дает основание говорить, что мужчины чаще страдают первичным алкоголизмом, а также социопатическим алкоголизмом (I и III формы), а женщины-депрессивным алкоголизмом (II форма).

M. Schuckit (1973) также подтверждает эти выводы и отмечает, что алкоголизм может быть как первичной болезнью, так и вторичной, сочетающейся с другими психическими

нарушениями, такими, как социопатии. Процесс болезни и ее прогноз в этих различных группах неодинаковы.

С. З. Пащенков (1973) изучил группу больных-алкоголиков, находившихся на стационарном лечении в 1967–1971 гг. Оказалось, что из 3300 у 995 (у 30,1%) один из родных (отец или мать) страдал алкоголизмом. Автор отобрал 52 больных, у которых алкоголизм носил преимущественно семейный характер. Из них у 44 (84,6%) отец был алкоголиком, у 10 (19,2%) – мать, у 26% – братья и сестры, у 8%–бабушки и дедушки. Из 36 замужних женщин у 29 (80,5%) мужья страдали хроническим алкоголизмом.

С. З. Пащенков отмечает у своих пациентов прежде всего раннее начало употребления алкогольных напитков. Так, в возрасте от 14 до 18 лет начали пить 20 больных (38,4%), в возрасте 19–20 лет – 22 человека (42,3%) и в возрасте 21–25 лет – всего лишь 10 человек. Поэтому, естественно, что у этой категории больных выраженные формы хронического алкоголизма проявились очень рано: уже в 20–30 лет отмечен тяжелый алкоголизм у 33 больных из 52, т.е. в 63,4% случаев.

В отношении особенностей клиники и течения алкоголизма у больных этой категории следует отметить необычайно быстрое формирование похмельного синдрома. Так, у 21 больного похмельный синдром наступил на первом году злоупотребления алкоголем, у 20 – на втором году и только у 11 больных из 52 он проявился на третьем году. Клинически похмельный синдром протекает тяжело, сопровождается болями в области сердца, сердцебиением, отмечаются отеки лица, век, носа, бледность кожи, жажда. Больные необычайно раздражительны, гневливы, нелюдимы, плохо спят, у них бывают кошмарные сновидения, страхи, гипногогические обманы восприятия, отсутствие аппетита, тошнота и рвота. У всех больных имеется неодолимая тяга к алкогольным напиткам, у некоторых из них наблюдаются суицидальные мысли и попытки.

Следующей характерной особенностью этих больных является определенная скоротечность образования невра-

стенических, наркоманических и энцефалопатических проявлений, выраженная прогредиентность течения. По сути дела, не удается отчетливо выделить фазы или стадии течения хронического алкоголизма; во всяком случае начальная стадия (неврастеническая) протекает скрытно не только от врачей, но и от лиц из домашнего окружения. С. З. Пащенков пишет, что клинически почти невозможно четко разграничить II и III стадии течения алкоголизма. У многих больных уже на первом году течения заболевания наблюдаются такие клинические проявления, которые свойственны для II и III стадий. Если, по данным литературы, падение толерантности к алкоголю происходит спустя примерно 10–15 лет интенсивного пьянства, то у наблюдаемых им больных эти сроки были значительно сокращены: падение толерантности происходит на первом, втором и отчасти на третьем году интенсивного пьянства. Клинически установлено, что в это же время у подавляющего числа больных отмечаются запои по 5–7 дней с короткими светлыми промежутками, частичная или полная амнезия опьянения, галлюцинаторные переживания, а некоторые из больных успевают перенести за это время белую горячку. Чрезвычайно быстро происходит изменение личности, особенно изменение характера. Наблюдается деградация личности – симптомы, свойственные тяжелой (энцефалопатической) стадии течения алкоголизма. Все это происходит на протяжении 1–2, реже 3 лет интенсивного пьянства.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на разную глубину исследования, все без исключения работы свидетельствуют о более высокой степени алкоголизма среди родственников алкоголиков, чем среди общей популяции. Показано, что алкоголизм – семейное заболевание, и, как пишет D. Goodwin (1971), "любая попытка понять развитие алкоголизма должна учитывать этот, на сегодня неоспоримый факт". Констатация такого важного обстоятельства для многих других болезней, например, внутренних или неврологических, с большой вероятностью указывала бы на их наследственную природу. Однако в отношении алкоголизма ситуация иная. Клинико-генеалогический анализ не в состоянии отдифференцировать роль биологических и средовых факторов в этиологии алкоголизма. Правда, некоторые из авторов пытались проанализировать свои данные и факторы окружающей среды.

C. Amark (1951) сообщил, что "периодические" и "запойные" алкоголики имели детей-алкоголиков чаще, чем те, у которых, по его мнению, болезнь была менее тяжелой, причем в обеих группах домашние условия были одинаково хорошими или одинаково плохими. Это, по мнению автора, еще раз подтверждает наличие наследственного компонента при алкоголизме. Подобные наблюдения немногочисленны и выводы их сомнительны.

Клинико-генеалогическое изучение алкоголизма с учетом коэффициента инбридинга могло бы в какой-то мере подтвердить наследственность этого заболевания, если бы оказалось, что частота алкоголизма выше в семьях с кровнородственными браками, чем в общей популяции.

Для изучения причин возникновения и развития алкоголизма более перспективны другие методы исследования, о которых будет сказано ниже. Клинико-генеалогический анализ, на наш взгляд, хотя и занимает основное место в исследовании этой проблемы, но имеет лишь второстепенное значение.

Актуальность этого анализа возрастет, если его будут применять в комплексе с биохимическим изучением тех нарушений метаболизма, которые могут лежать в основе заболевания.

По мнению ряда авторов, очень вероятно существование различных форм алкоголизма, в какой-то мере генетически детерминируемых. Имеются некоторые факты, указывающие на гетерогенность и полиморфизм болезни. В частности, в работах M. A. Schuckit и других вышеупомянутых авторов говорится о разных формах алкоголизма у мужчин и женщин.

Косвенно этот факт подтверждают данные G. Lundquist (1961), который обнаружил более низкую частоту пси-

хопатологии среди сибсов лиц с белой горячкой по сравнению с сибсами других алкоголиков. **K. Wretmark** и **O. Hagnell** (1957) выявили, что у братьев алкоголиков, страдающих язвой желудка, частота алкоголизма меньше, чем у братьев алкоголиков, не имеющих язвы.

Классический клинико-генеалогический метод может быть полезен для изучения гетерогенности и полиморфизма алкоголизма, для расчленения этого заболевания на более монодетерминируемые группы, что в конечном счете может облегчить понимание сущности этой болезни.

Близнецовый метод

При этом методе (предложен Гальтоном) для определения генетической предрасположенности индивидов к определенным болезням сравнивают идентичных близнецов с неидентичными, причем хотя бы один из каждой пары должен находиться под наблюдением по болезни. Подразумевается, что монозиготные и дизиготные близнецы отличаются только генетически и что окружающие условия для обеих пар одинаковы.

При таком допущении можно предсказать, что генетические расстройства будут чаще конкордантны у идентичных близнецов.

Близнецовый метод был использован в двух исследованиях крупного масштаба, проведенных в Швеции и Финляндии. В Швеции **H. Kaij** (1960) зарегистрировал 174 мужские близнецовые пары, в которых по крайней мере один близнец состоял на учете в организации по борьбе с пьянством. Автор опросил 90% лиц и установил зиготность антропометрически и по типу крови. Степень конкордантности в злоупотреблении алкоголем в монозиготных группах равнялась 54%, а в дизиготных 28%. При разделении злоупотребляющих алкоголем на разные группы по тяжести проявления алкоголизма обнаружился еще более резкий контраст между группами лиц, чрезмерно злоупотребляющих алкоголем.

H. Kaij также нашел, что социальная и интеллектуальная деградация больше коррелировала с зиготностью, чем степень пьянства, т.е. вероятность существования у деградированного пьяницы монозиготного партнера, слабопьющего, но с признаками деградации была большей, чем у дизиготных близнецов, у которых один из партнеров был деградировавшей личностью. Автор пришел к выводу, что так называемая алкогольная деградация не совсем зависит от потребления алкоголя и может быть скорее генетически определяемым дополнением к болезни, чем ее следствием.

В Финляндии **I. Partanen** с соавт. (1966) не обнаружили столь очевидной генетической предрасположенности к алкоголизму. Они изучали 902 близнеца мужского пола от 28 до 37 лет. Эта выборка представляла значительную часть подобных близнецов, рожденных в Финляндии между 1920 и 1929 г. Зиготный диагноз был основан на комбинации из 10 антропометрических данных и на серологическом анализе. Для увеличения возможности обобщения данных авторы также изучали выборку братьев того же возраста, что и близнецы.

Разница между парами была незначительной у дизиготных близнецов и неблизнецовых братьев. Лица были опрошены, им были предложены тесты, рассчитанные на выявление умственных способностей, и составлены описания их личных качеств.

В вопросе о последствиях пьянства **G. Partanen**, в противоположность данным **A. Kaij**, не обнаружил различий между монозиготными и дизиготными близнецами.

Анализируя вышеназванные работы, необходимо подчеркнуть следующее. **H. Kaij** (как и многие другие зарубежные психиатры) понятие "алкоголизм" рассматривает скорее в социальном, нежели в клиническом плане. Он, например, учитывал лиц, задержанных полицией в состоянии опьянения и т.д., в то время как достаточных оснований считать таковых хроническими алкоголиками не имеется. **I. Partanen** изучал группу близнецов, родившихся между 1920–1929 г. без какого-либо клинического подбора. Поэтому в

работах этих авторов учитывалась конкордантность не по клиническим признакам хронического алкоголизма, а по влечению к употреблению алкоголя, количеству выпиваемого и т.д. Эти работы касаются скорее бытового пьянства, а не алкоголизма как болезни. Бытовое же пьянство – категория, несомненно, скорее социальная, чем биологическая. Различные выводы этих работ прежде всего, по-видимому, объясняются различной трактовкой понятия "алкоголизм" (**H. Kaij**, 1971).

Подобные замечания касаются и других работ по близнецовому методу. **E. Jonson** и **T. Nilsson** (1968) с помощью анкеты опросили 1500 пар (одного пола) близнецов с известной зиготностью, родившихся ранее 1925 г. и зарегистрированных в Каролинском институте Стокгольма. Учитывался "алкогольный статус" близнецов. Авторы сделали предварительные выводы, что характер пьянства зависит от социальных условий, хотя генетические факторы превалируют в вопросе об употреблении или неупотреблении больших количеств алкогольных напитков.

J. Lochlin в США (1971) заочно опросил 850 близнецов-мужчин. Зиготность их не устанавливалась. В ответах, касающихся вопроса об интенсивности употребления алкоголя, были совпадения, указывающие, по мнению авторов, на наследственность. Расхождения отмечались в ответах, когда речь шла о том, какой вид напитка предпочитают, где и как пьют. Это, по мнению авторов, свидетельствует о более низкой обусловленности соответствующих признаков. По вопросу об отношении к употреблению алкоголя никаких совпадений в ответах не было. Следует отметить, что ответили на анкету не все, причем было много ошибок. Поверхностность этой работы очевидна (в частности, не была выявлена зиготность близнецов). Эти данные приведены только потому, что близнецовые исследования в этой области почти отсутствуют.

При планировании близнецовых исследований необходимо учитывать следующие соображения, уместность которых стала ясной в последние годы (**J. Partanen**, 1971). Интерпретация близнецовых исследований не всегда является адекватной объективной реальности. Например, предположение о том, что монозиготные и дизиготные близнецы развиваются в одинаковых условиях, неточно. Так, первые совместно живут дольше и являются более конкордантными в вопросах брака, более одинаковы в социальном, физическом и интеллектуальном отношениях. Даже когда монозиготные близнецы воспитываются раздельно, зиготность может определить и действие внешней среды, так как к индивидуумам, которые так похожи, несмотря на разные условия, может быть одинаковое отношение. В общем, взаимодействие между физическими признаками и окружающей средой вызывает тенденцию к стиранию различий между монозиготными близнецами и увеличению различий между дизиготными.

Кроме того, близнецы, безусловно, представляют собой генетически обособленную группу, у них выше смертность в младенческом возрасте, ниже вес при рождении и т.д.

Стратегия научного поиска при близнецовом методе исследования алкоголизма должна быть направлена на изучение причин дискордантности монозиготных близнецов, из которых хотя бы один страдал хроническим алкоголизмом.

Потребность в таких исследованиях, как бы они ни были трудоемки, имеется. Именно близнецовый метод может дать ценнейшую информацию о природе алкоголизма, разграничить роль генетических и социальных факторов в его этиологии.

Изучение приемных детей

Самым результативным методом дифференцирования природы от результатов воспитания является, по всей вероятности, изучение индивидов, выросших отдельно от биологических родственников. Таким путем, например, получены очень ценные данные о шизофрении. Проведение исследования связано с большими трудностями. По данным **D. Goodwin** (1971), в США и других странах очень сложно получить доступ к регистрам агентства по усыновлению.

Кроме того, большинство агентств располагает незначительной информацией о склонности к пьянству родителей, дети которых усыновлялись. И, наконец, в США, где низкая оседлость населения и отсутствуют государственные регистры, затруднен подобный поиск.

По этому вопросу существует на сегодня только одно исследование, состоящее в сравнении детей, рожденных от алкоголиков и неалкоголиков, причем обе группы были отделены от своих биологических родителей в раннем возрасте и воспитаны не родственниками. В начале 40-х годов, A. Roe и B. Burks (1945) получили данные о 49 приемных индивидах в возрасте от 22 до 40 лет, из которых 22 имели нормальных родителей, а у 27 родители были алкоголиками. Ни один из приемных родителей не злоупотреблял алкоголем. Среди детей от алкоголиков 70% потребляли алкоголь, в группе детей от нормальных родителей алкоголь потребляли 64%. Авторы обнаружили, что у приемных детей от алкоголиков было больше проблем с приспособлением и привыканием в юности и в зрелом возрасте, чем у приемных детей от неалкоголиков, но разница не была статистически значительной и ни одна группа не имела проблемы пьянства во взрослом возрасте. По мнению авторов, не обнаружено свидетельства того, что пьянство генетически обусловлено.

Однако небольшой объем исследования не позволяет считать, на наш взгляд, этот вывод достаточно достоверным.

В настоящее время M. Goodwin с коллегами проводят подобное исследование в Вашингтонском университете в содружестве с группой европейских психиатров. В связи с изучением шизофрении было идентифицировано около 15 тыс. приемных детей, большинство из которых отделены от своих биологических родителей в раннем возрасте и воспитывались не родственниками. Изучение регистра выявило, что более 200 биологических родителей имели диагноз хронического алкоголизма. Их дети стали взрослыми и имеют незначительный контакт со своими биологическими родителями или совсем его не имеют. В исследование входит опрос этих

детей и сравнение уровня алкоголизма и других психопатий с уровнем таковых в группе сравнительно взрослых приемных детей от здоровых родителей. Исследование продолжается.

Недавно в Вашингтонском университете M. Schuckit с соавт. (1971) применили аналогичный вышеописанному, но более доступный метод исследования: так называемый метод полусибсов.

Полусибсы (сводные братья и сестры) биологически связаны с пробандом только через одного из своих родителей.

При изучении алкоголизма среди полусибсов в зависимости от наличия этого заболевания у биологических или названных родителей, а также с учетом воспитания в "алкогольной" и "неалкогольной" семье, можно отдифференцировать роль генетических и средовых факторов в этиологии алкоголизма.

M. Schuckit с соавт. изучали 98 полусибсов 41 пробанда-алкоголика. Пробандами являлись госпитализированные больные без других психических заболеваний. Опрос, а также клиническое, психопатологическое обследование было проведено у большого числа членов семей этих пробандов, что необходимо для верификации получаемых сведений.

В результате выяснено, что значительно больше полусибсов-алкоголиков имеют биологических родителей-алкоголиков, чем полусибсы-неалкоголики (65% против 19%), независимо от жизни в "алкогольной" или "неалкогольной" семье. Те из полусибсов, кто провел детство с пробандами-алкоголиками, страдали алкоголизмом чаще в том случае, если пробанд был их биологическим родственником (30% против 10% из 51 полусибса). Авторы приходят к выводу, что риск заболеваемости алкоголизмом выше в том случае, если имеется биологический родитель-алкоголик, чем воспитание в "алкогольной" семье или воспитание с будущим алкоголиком.

Хотя это исследование из-за небольшого количества наблюдений можно считать только предварительным, в нем довольно рельефно показана определенная (авторы считают ее преобладающей) роль генетических факторов в детерми-

нации алкоголизма.

Метод полусибсов может быть полезен для изучения врожденных факторов алкоголизма (внутриматочное развитие плода) при сравнении полусибсов по линии отца с полусибсами по линии матери.

Рассматриваемые методы, как и близнецовый, могут дать ценнейшую информацию о природе алкоголизма.

Развитие этих методов необходимо для познания наследственного предрасположения в этиологии других заболеваний, особенно психических. В будущем эти методы могут быть основой для изучения наследования психических функций и личностных особенностей человека вообще.

Биохимический метод

Хорошо известно, что в общей популяции встречаются различия в эффекте алкоголя, в толерантности к нему и т.д. В США, по некоторым данным, около 130 млн. американцев употребляют или злоупотребляют алкоголем. Но только примерно десятая часть из них заболевает хроническим алкоголизмом. Одинакова ли вероятность (при более или менее равных социальных условиях) заболевания алкоголизмом для каждого члена популяции? Как считает F. Seixas (1971), нельзя исключить того, что алкоголики представляют собой некую субпопуляцию с повышенным риском заболевания, при котором употребление алкоголя (а пьет большинство населения) играет роль пускового фактора болезни. Как модель можно привести аномалию на наследственной основе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая проявляется как заболевание только при нагрузке некоторыми фармакологическими веществами.

Современная молекулярная биология позволила понять взаимосвязь между биохимией индивидуальности и ее наследственной патологией. Применимы ли ее методы для познания сущности алкоголизма?

Работ по биохимии алкоголизма много, но лишь некоторые, выполненные в основном в последние годы, имеют прямое отношение к аспектам наследственности при алкоголизме. Рассмотрим основные из них.

Как считают G. Omenn и A. Motulsky (1971), генетически индуцированный полиморфизм ферментов человека может быть основой различной скорости метаболизма алкоголя, основой неодинаковой чувствительности к нему, различий в личностных, психобиологических особенностях человека, т.е. в конечном итоге этот полиморфизм может быть основой индивидуальных различий в возможности заболевания алкоголизмом.

Генетическая детерминация алкоголизма может (или должна?) проявляться на следующих уровнях:

1) в возможности интоксикации алкоголем;

2) в метаболизме этанола;

3) в развитии толерантности к алкоголю и зависимости от него;

4) в предшествующих личностных особенностях человека;

5) в возможности развития осложнений.

Основой неодинаковой чувствительности к действию алкоголя служат индивидуальные вариации в скорости вывода алкоголя из крови. Чем определяются эти вариации?

Показано, что на представителей разных рас алкоголь оказывает различное действие. D. Fenna с соавт. (1971) внутривенно вводили алкоголь (10% раствор спирта, 10 мл в минуту, 14 мг на 1 кг веса) и через 60 минут определяли его уровень у 21 эскимоса, 26 американских индейцев и 17 белых (кавказская группа). Испытуемые не имели заболеваний печени и были примерно одинакового возраста (35–39 лет). Скорость метаболизма алкоголя у белых (0,1449 г. в час) была значительно выше, чем у индейцев и эскимосов (0,1013–0,1098 г. в час), что статистически достоверно. P. Wolf (1972) исследовал реакцию на одни и те же дозы алкоголя (рассчитанные на 1 кг веса) у 117 монголоидов и 54 белых (кавказская группа). У монголоидов (взрослые и дети) отмечались легкое опьянение, покраснение лица, при-

лив крови к мочке уха (эффект измерялся количественно), увеличение пульса в большей степени, чем у белых ($P < 0{,}001$).

Приводимые этнические различия в метаболизме алкоголя и чувствительности нервной системы к нему, вероятнее всего, имеют генетическую природу.

E. Vesell с соавт. (1971) провели интересные исследования на близнецах (14 моно- и 14 дизиготных), не страдающих алкоголизмом. За месяц до эксперимента они не употребляли никаких медикаментов. Во время эксперимента получали равные дозы алкоголя в соответствии с весом тела. Через определенные промежутки времени исследовали скорость элиминации алкоголя из крови. Отмечена широкая вариабельность по этому признаку, однако внутрипарные различия в скорости элиминации алкоголя у монозиготных близнецов были меньше, чем у дизиготных, что статистически достоверно. Следовательно, индивидуальные вариации в скорости элиминации алкоголя из крови (а в связи с этим, вероятно, и его токсический эффект) определяются в значительно большей мере генетическими факторами, чем средовыми.

Коэффициент наследуемости этих индивидуальных различий очень высок – 0,98.

Природа данных различий изучается ныне на молекулярно-генетическом уровне. Известно, что скорость элиминации алкоголя из крови определяется ферментом алкогольдегидрогеназой (АДГ), ферментами микросом, оксидазных систем и др.

АДГ – цинкосодержащий энзим с молекулярным весом около 87 000. Имеются некоторые данные, в том числе рентгенструктурного анализа, что АДГ человека – димер и состоит из двух полипептидных цепей.

АДГ и другие ферменты промежуточной биотрансформации алкоголя с трудом обнаруживаются (в противоположность, например, белкам–гемоглобинам) в таких легко доступных тканях человека, как кровь или кожа. АДГ печени, почек, желудка, кишечника, легких изучается лишь при биопсии или на мортальном материале. Это обстоятельство существенно ограничивает круг исследований.

Все же в настоящее время, применяя методы электрофореза, изучая активность энзима, удалось показать существование многих изоэнзимных форм его у человека, обусловленных генетически. Описаны два типа АДГ – тип А и тип Б. На старте электрофореза они дают 3 и 5 полос соответственно. Имеются статистически достоверные различия в этническом распределении этих форм. Так, тип А встречается у 58,4% кавказцев и у 88,9% афро-американцев, тип Б – у 41,6 и 11,1% соответственно.

В работе R. Murray и P. Price (1971) отмечен полиморфизм АДГ в зависимости от возраста человека и источника происхождения. У зародышей, детей и взрослых (мортальный материал) АДГ присутствовал в различных изоэнзимных формах, дающих неодинаковые зоны активности при электрофорезе. Пока нет единых обозначений для зон АДГ, и сравнивать эту работу с другими не представляется возможным. Этими же учеными обнаружена еще одна атипичная форма АДГ, характеризующаяся увеличенной активностью и иным оптимумом pH.

По данным P. Warburg (1970), АДГ печени человека имеет 3 изоэнзима и существует в различных формах. Активность атипичных форм АДГ в 4–5 раз превышает нормальный уровень.

Анализируя совокупность полученных данных, R. Murray и P. Price, а также независимо от них M. Smith с соавт. (1971) заключили, что у человека существует 3 генетических локуса – АДГ$_1$, АДГ$_2$, АДГ$_3$ с двумя альтернативными аллелями в каждом, – контролирующие синтез АДГ. Каждый из локусов активен на разных стадиях онтогенеза.

Известно также о половых различиях в метаболизме алкоголя. АДГ почек и печени у мышей контролируются одними и теми же аутосомальными генами и синтезируются с одинаковой скоростью. Тем не менее показано, что мужские половые гормоны у мышей индуцируют синтез более активной печеночной АДГ, определяемой у животного при по-

ловом созревании. Эксперименты на трупном материале предварительно свидетельствуют, что то же самое справедливо и для человека.

Полиморфизм АДГ человека, этнические, индивидуальные, онтогенетические различия в этом плане вызывают значительный интерес. Именно они могут быть молекулярно-генетической основой индивидуальных различий в окислении алкоголя и интоксикации им.

Все же физиологическая роль АДГ недостаточно ясна. Существуют и другие ферменты биотрансформации алкоголя, функция которых мало изучена. Кроме того, необходимо ответить на вопрос, какая связь между острой реакцией на алкоголь и развитием толерантности, зависимости от него, а впоследствии и возникновением осложнений.

Биохимические механизмы, лежащие в основе вышеперечисленных феноменов, пока не найдены. Но, несомненно, важная роль здесь должна принадлежать генетическим факторам. G. Omenn и A. Motulsky (1971) иллюстрируют эту мысль любопытным примером. Известно, что гормональное "зеркало" индивидуума детерминировано наследственно. Давно было замечено, что преморбидной чертой алкоголиков с циррозом печени является гипотрихоз – недостаток волос на груди и других частях тела, т.е. существует группа алкоголиков со специфическим риском цирроза или других спутников алкоголизма. Различие в степени оволосения тела зависит от гормонального "зеркала". Изучение его может дать ключ к пониманию того, почему у алкоголиков развивается цирроз.

Этими же учеными было высказано предположение, что развитие толерантности, привыкания к наркотикам может быть специфическим случаем клеточной "памяти". Известно, что ингибиторы РНК и белкового синтеза, такие, как актиномицин Д, пурамицин, циклогексамидин, 8-азагуанин, ингибируют развитие толерантности к наркотикам (морфин), в то же время не блокируя острую реакцию у интолерантных мышей. Исследования этих ингибиторов выявили роль клеточных макромолекул (РНК) в механизмах памяти.

В настоящее время в лаборатории G. Omenn (США) путем электрофоретического скринирования изучается генетический профиль многих ферментов и путей метаболизма в тканях ЦНС алкоголиков и здоровых людей, что может помочь в описании полигенных наследственных факторов, лежащих в основе болезни и предрасположения к ней.

Можно ожидать, что метаболические процессы, определяющие развитие алкоголизма, весьма гетерогенны, подобно таковым при анемиях или олигофрениях. Они, по-видимому, различны у разных индивидуумов. До сих пор биохимические исследования не смогли раскрыть их сущности, но, несомненно, что применение биохимического метода, особенно в сочетании с клинико-генеалогическим, близнецовым и другими, чрезвычайно перспективно для понимания этиологии и особенно патогенеза алкоголизма.

Цитогенетический метод

В настоящее время известно о существовании многочисленных хромосомных синдромов. Некоторые из них имеют определенную клиническую картину. Например, трисомия по 21 хромосоме патогномонична для болезни Дауна. Другие характеризуются более неспецифическими нарушениями физической и психической конституции человека. Так, мужчины с некоторыми аномалиями половых хромосом (47, XXV; 47,XVV; 48, XXVV). могут отличаться антисоциальным поведением.

Многие наркотики, включая ЛСД и даже кофеин, индуцируют неспецифические хромосомные аномалии in vitro и реже in vivo. Изменения могут касаться числа хромосом и их структуры.

Не является ли хронический алкоголизм следствием либо причиной хромосомных аномалий?

D. de Torok (1971) провел кариотипирование клеток крови, взятой у лиц, страдающих алкоголизмом. Автор изучал 60 физически здоровых лиц, не злоупотребляющих спиртными напитками (контроль); 100 алкоголиков с органическими пораже-

ниями мозга; 100 госпитализированных алкоголиков без осложнений; 20 алкоголиков, не употребляющих алкоголя более 5 лет (заключенные).

Возраст, национальность, пол исследуемых были различны. Методика кариотипирования обычна: окраска методом Гимза, анализ метафазных пластинок. Было рассмотрено большое количество клеток. Получены интересные данные.

Типичным для алкоголиков являлись обширные хромосомные аномалии по сравнению с высокой степенью упорядоченности хромосомного набора в контроле. В группе лиц с осложненным алкоголизмом только 4,4% клеток имели нормальный набор хромосом. У алкоголиков без осложнений обычное диплоидное число хромосом встречалось чаще – в 23,6% клеток; у заключенных еще чаще – в 47,17% клеток. В контроле 91,6% клеток имели 23 пары хромосом.

Из аномалий числа хромосом наиболее частой была утрата одной из них (кариотип 2n–1 примерно в половине случаев), затем кариотипы 2n–2 (44 хромосомы); 2n+1 (47 хромосом); 2n–3 (43 хромосомы). Наиболее часто отсутствовали хромосомы групп Е, Д, С и F.

Описанные изменения нельзя признать специфическими. Подобная картина может иметь место и при воздействии других агентов, например при неопластическом процессе. Изменения числа хромосом группы Е и Д описаны при различных врожденных уродствах и психической патологии человека.

Большое количество хромосомных аномалий в контроле заставляет думать о некоторой погрешности в методике. Однако это не уменьшает значимости основных выводов.

Являются ли описанные хромосомные аномалии причиной или следствием хронического алкоголизма? Почти несомненным кажется второе. Это соображение подтверждается тем, что некоторое снижение аномалий хромосом отмечается у алкоголиков, длительное время лишенных алкоголя. Вероятно, при отсутствии вредного фактора измененные клетки крови с течением времени замещаются новыми, нормальными. Кроме того, вряд ли половые клетки с такими массивными нарушениями были бы способны к оплодотворению и образованию зиготы.

В связи с вышеописанными экспериментами возникает ряд вопросов: 1) каков механизм возникновения, патогенетическое и клиническое значение обнаруженных аномалий хромосом у алкоголиков; 2) возникают ли аномалии хромосом под действием алкоголя или каких-то продуктов метаболизма, образующихся в организме больного алкоголизмом; 3) какое действие оказывает алкоголь на генотип половых клеток; 4) каким образом данные, полученные in vitro, соотносятся с картиной in vivo.

Пока на эти вопросы ответы не получены. Если алкоголь обладает хотя бы в малой степени подобным действием in vivo, то вызываемые им хромосомные нарушения должны отражаться на генобалансе клеток и изменять их биохимический фенотип, что может быть причиной различных патофизиологических реакций и клинических симптомов. Такое гипотетическое представление о действии алкоголя может явиться важным звеном в патогенезе хронического алкоголизма.

Также вполне возможно допустить, что алкоголизм или метаболиты вызывают такие изменения хромосом половых клеток зародыша, которые могут явиться причинами аномалий развития, ранней детской смертности или иной патологии.

Но этот вопрос касается уже проблемы действия алкоголя на потомство.

Имеется несколько работ, посвященных изучению возможной взаимосвязи между аномалиями половых хромосом (в основном Y) и алкоголизмом.

J. Nielsen (1968) исследовал 440 больных в одной из психиатрических лечебниц Денмарка. 42 из них имели рост выше 180 см (этот признак типичен для синдрома 47,XYY). У одного из них была обнаружена лишняя Y-хромосома. У 21 больного Y-хромосома была увеличена по длине (индекс Y:F, 0,95 против 0,40 в норме). Среди больных были 3 алкоголика, и у всех длина Y-хромосомы была больше, чем обычно. Отсюда автор делает вывод о вероятной взаимосвязи меж-

ду увеличением Y-хромосомы и психическими нарушениями, в том числе алкоголизмом.

J. Wahlstrom с соавт. (1970) изучали наличие добавочной Y-хромосомы среди 459 мужчин-алкоголиков в Швеции. 102 из них имели рост больше 180, но кариотипы 89 больных, обследованных цитологически, оказались нормальными.

A. Bartholomen и G. Sutherland (1969) обнаружили аномалии половых хромосом у 5 из 56 опасных преступников-алкоголиков, длительное время не употреблявших алкоголя в условиях заключения. Двое из них имели набор хромосом 47,XYY и трое – 47,XXY, что значительно выше, чем в общей популяции мужчин (0,2% – по данным авторов). Авторы отмечают корреляцию между 47,XYY и 47,XXY конституцией и определенными личностными и поведенческими нарушениями, не считая в то же время данную хромосомную аномалию каузальным фактором алкоголизма или криминальности.

В настоящее время разработаны методы, в частности флюорохромные, экспрессного анализа аномалий Y-хромосомы, и эта проблема широко изучается врачами, биологами, криминалистами, психологами. Однако вопрос об отношении синдрома 47,XYY и алкоголизма изучен недостаточно, поэтому какие-либо выводы являются преждевременными, хотя можно ожидать, что наличие добавочной Y-хромосомы или увеличение ее длины взаимосвязано с такими преморбидными особенностями конституции, которые облегчают развитие хронического алкоголизма.

Для изучения этиологии алкоголизма цитогенетический метод пока имеет ограниченное значение. Все же можно надеяться, что применение новых методик, в частности, дифференциальной окраски хромосом, увеличение разрешающей способности метода, сделают цитологический метод более перспективным, особенно для анализа действия алкоголя на потомство.

Метод генетических маркеров

В качестве генетических обычно используются хорошо изученные менделирующие маркеры: группы крови, различные ферменты и белки, физические признаки, такие, как дальтонизм (расстройство цветового зрения) и т.д. Если действительно имеется генетическая детерминанта алкоголизма, то она может быть расположена в группе сцепления (т.е. в одной хромосоме) с каким-либо из маркеров. В принципе с помощью метода генетических маркеров можно даже установить место локализации гипотетической детерминанты в одной из 23 пар хромосом человека, что приблизило бы к пониманию этиологии изучаемой болезни. Для выполнения этой задачи необходимы применение специальных методов и анализ большого числа семей в нескольких поколениях.

При обычном популяционном исследовании иногда удается обнаружить неслучайное сочетание данной болезни и одного из генетических маркеров – ассоциацию. Обнаружение этого феномена, однако, еще ни в коей мере не свидетельствует о сцеплении. Так, ассоциация с генетическим маркером, локализованным в X-хромосоме, еще не дает оснований полагать, что ген изучаемой болезни также локализован в X-хромосоме. Различие в частоте обнаружений болезни между полами может быть следствием гормональных, средовых или иных механизмов чаще, чем следствием сцепления с X-хромосомой. Только специальный генетический анализ может установить последнее.

В настоящее время известно много примеров ассоциаций. Обнаружено, например, что лица с группой крови 0 предрасположены к язве желудка, женщины с группой крови А – к раку матки. Подобная информация может иметь значение для понимания патогенеза изучаемой болезни.

Литература по изучению генетических маркеров у больных-алкоголиков достаточно обширна. Наиболее интересные данные связаны с изучением в качестве маркеров дефектов цветового зрения (ДЦЗ), кодируемых в основном генами X-хромосомы.

Алкоголизм и дефекты цветового зрения

Впервые гипотезу о том, что алкоголизм передается рецессивным геном, сцепленным с Х-хромосомой, предложили в 1966 г. R. Cruz–Coke и A. Varela на основании следующих данных. Во-первых, эти исследователи обнаружили ассоциацию цирроза и ДЦЗ, а затем алкоголизма и ДЦЗ. Во-вторых, им удалось выявить четкие половые отличия в способности различать оттенки цветов у детей алкоголиков. ДЦЗ у дочерей (условные гетерозиготы по алкоголизму и ДЦЗ) коррелировал с дефектом их отцов-алкоголиков, в то время как ошибки при различении цветов спектра у отцов и сыновей значительно отличались. Подобная картина очень напоминает "крисс-кросс" наследование через Х-хромосому. В качестве дополнительного аргумента в защиту этой гипотезы авторы указали, что алкоголизмом значительно чаще болеют мужчины (Х-хромосома гемизиготна), чем женщины, как и следует из принципа наследуемости рецессивных признаков, сцепленных с полом. Так, в Чили алкоголизм встречается у 8,29% мужчин и 0,65% женщин. Авторы для обнаружения ДЦЗ использовали методику Hardly–Rand–Ritter (HRR) и Ishihara.

P. Fialkow с соавт. (1966) также отмечали связь алкоголизма с циррозом и дальтонизмом, но обнаружили, что дальтонизм исчезал после того, как спадали острые алкогольные симптомы. Они пришли к выводу, что дальтонизм у алкоголиков скорее всего результат особенностей пищеварения и интоксикации, а не рецессивное, сцепленное с полом, заболевание.

Учитывая эти данные, ученые чилийской группы (A. Varella с соавт., 1969) применили чувствительный тест на обнаружение ДЦЗ, а именно Farnsworth–Munsell – 100, в сочетании с генеалогическим методом. Было показано, что у мужчин-алкоголиков ДЦЗ затрагивают область голубого и желтого цветов спектра чаще, чем в контроле. Дефекты зрения в основном касались оси Tritan и Tetartan.

При обследовании родственников алкоголиков-пробандов было обнаружено, что женщины (не страдающие алкоголизмом) гораздо чаще имели ДЦЗ по оси Tritan и Tetartan, чем женщины контрольной группы; мужчины же (не страдающие алкоголизмом) существенно не отличались от мужчин контрольной группы.

Такая картина соответствует ожидаемой при рецессивной трансмиссии признаков, сцепленных с полом.

Кроме того, для выяснения причинно-следственных отношений между алкогольным циррозом и ДЦЗ G. Ugarte с соавт. (1970) изучили популяцию 149 мужчин-алкоголиков, которым делали биопсию и различные функциональные печеночные тесты. Наличие ДЦЗ у пробандов было подтверждено, однако эти дефекты никак не коррелировали с симптомами цирроза, выявленными на основании биопсии и функциональных тестов. Отсюда был сделан вывод, что ДЦЗ не является результатом измененного метаболизма при циррозе у алкоголиков, а служит предшествующим фактором.

В 1966–1970 гг. выводы этих исследователей были в различной степени подтверждены некоторыми авторами в Европе и Северной Америке (H. Saraux с соавт., 1966; H. Dittrich, O. Neubauer, 1967 и др.). Так, например, H. Sasson с соавт. (1970), изучая ДЦЗ в семьях алкоголиков методом Farnsworth–Panel–D–15, пришли к выводу, что ДЦЗ у молодых людей могут быть показателем высокого риска заболеть алкоголизмом. Другие авторы не выявили никакой связи между ДЦЗ и алкоголизмом. Например, M. Thuline (1967) обнаружил ДЦЗ у 5,8% алкоголиков и у 7,3% в контроле.

Помимо противоречивости данных, гипотеза о сцеплении какого-то гена алкоголизма с полом представляется маловероятной по ряду соображений. "Если бы гипотеза была верна, – пишет G. Winokur (1967), – 50% братьев алкоголиков-пробандов оказались бы больными, так как мать распространяла бы свой, связанный с Х-хромосомой ген алкоголизма и нормальный ген одинаково всем сыновьям. Если бы отцы некоторых пробандов-алкоголиков тоже страдали

алкоголизмом, то 50% сестер этих пробандов тоже были бы подвержены алкоголизму, поскольку это количество сестер получило бы рецессивный ген алкоголизма как от своих отцов, так и от гетерозиготных матерей. Кроме того, исследования семей алкоголиков определенно указывают на преобладание алкоголизма среди отцов алкоголиков, но не среди матерей".

Можно также заметить, что перенесение центра тяжести исследований чилийской группы на поиск ДЦЗ в области голубой и желтой зон спектра недостаточно убедительны, так как пока нет четких доказательств, что эти дефекты детерминируются Х-хромосомой.

Последние работы в этой области мало что прояснили. J. Mardones (1971), представитель чилийской группы ученых, изучал ДЦЗ у алкоголиков с помощью аномалоскопа, дающего возможность определять такие дефекты в широкой амплитуде. Показано превалирование нарушений в голубой и желтой областях спектра у женщин-алкоголиков и их родственниц, не страдающих алкоголизмом, по сравнению с контролем. J. Mardones считает, что какой-то главный ген, локализованный в Х-хромосоме, может комплексироваться с полигенными системами в детерминации большей части алкоголизма.

R. Swinson (1971), исследуя 121 пробанда-алкоголика различными методами (Drowine, аномалоскопически), отметил статистически достоверное наличие ДЦЗ у последних, как у мужчин, так и женщин. Однако генеалогический анализ им не был проведен.

M. Smith с соавт. (1971) изучали ДЦЗ алкоголиков в начале и в конце 10-дневного лечения. Вместо ожидаемого ДЦЗ в красной и зеленой областях спектра они обнаружили дефекты во всех зонах спектра. Они были подобны таковым в общей популяции, уменьшались и исчезали по мере лечения и коррелировали с измененными печеночными тестами.

Таким образом, данные многолетней работы группы ученых из Чили и их выводы о связи алкоголизма с Х-хромосомой либо совершенно не подтверждаются другими экспериментаторами, либо подтверждаются лишь частично.

Причинами подобного разногласия могут быть: неодинаковые критерии алкоголизма в разных странах; чрезвычайная гетерогенность популяций в разных странах по алкоголизму и ДЦЗ; субъективность употребляемых методик, что связано с технической сложностью тестирования цветового зрения. Эта проблема еще ждет своего решения.

Другие генетические маркеры

К другим генетическим маркерам относится следующее:

1. Способность ощущать или не ощущать вкус фенилтиокарбамида (ФТК). E. Peeples (1962) исследовал больных алкоголизмом (52) и здоровых лиц (72) и нашел, что среди алкоголиков наблюдался значительно больший процент лиц, не чувствующих ФТК, чем в контрольной группе (реакция на вкус ФТК наследуется как аутосомный доминантный признак). N. Reid с соавт. (1968) не обнаружили подобных различий. R. Swinson (1971) сравнивал 146 алкоголиков и 256 лиц контрольной группы по этому тесту. Лишь используя специальные статистические методы, авторы отметили, что многие алкоголики не ощущают вкуса ФТК; и, по мнению авторов, это связано с возрастом, злоупотреблением алкоголем и курением.

2. Группы крови. S. Nordmo (1959) выявил высокую степень ассоциации группы крови А с алкоголизмом среди 939 алкоголиков в Пуэбло-Колорадо.

В то же время K. Achte (1958) не нашел никаких различий в распределении групп крови между 212 алкоголиками и 1383 здоровыми людьми в Финляндии. Данные других авторов также противоречивы.

Центральной работой в этом направлении было исследование F. Camps (1971). Среди 1400 алкоголиков он изучал группы крови АВО и способность секретировать факторы группы АВН. Отмечено статистически достоверное увеличение несекреторов с группой крови А среди

алкоголиков по сравнению с контролем. Этот вывод подтверждается последней работой R. Swinson и J. Madden (1973) при исследовании 222 алкоголиков. Казалось бы, найдена ассоциация. Однако дальнейший анализ показал, что увеличение частоты группы крови А у несекреторов балансировалось соответствующим уменьшением этой группы крови у секреторов, так что общее процентное соотношение частоты группы крови А не изменялось. Поэтому автор совершенно справедливо полагает, что несекреторы стали таковыми вследствие злоупотребления алкоголем. Возможно, ферменты, контролирующие развитие групп крови, могут ингибироваться алкоголем. В подобном процессе генетическая предрасположенность играет определенную роль: когда популяцию алкоголиков F. Camps (1971) разделил по их этническому происхождению (англичане, ирландцы, шотландцы), то оказалось, что в разных этнических группах превращение секреторов и несекреторы происходит с неодинаковой частотой.

В конечном итоге, как полагает F. Camps, нет оснований считать, что определенная группа крови или статус секреции предрасполагает к алкоголизму.

"Изучение генетических маркеров увлекательно, как бы ни были несостоятельны его результаты" – пишет в своем обзоре M. Goodwin (1971). По его мнению, одна из причин этой несостоятельности, несомненно, вытекает из того, что генетические факторы, влияющие на вкус, цветовое зрение, кровь и т.д., различны у разных популяций и поэтому решение вопроса о "норме" становится условным.

Работы в этом противоречивом, незавершенном, но, несомненно, перспективном направлении должны проводиться тщательно в разных популяциях. При этом необходимо скрупулезно учитывать такие факторы, как возраст, пол, этническое происхождение, географическое расположение, медицинский статус и т.д. Несоблюдение этого правила – наиболее характерный недостаток большинства рассматриваемых работ.

Учитывая данные чилийской группы ученых, особенно важными представляются исследования по изучению возможной ассоциации (или даже сцепления) алкоголизма и ДЦЗ. Чем больше популяций при этом будет исследовано, тем достовернее результаты. Причем в будущем целесообразно перенести центр исследований из области статистических подсчетов ассоциации между ДЦЗ и алкоголизмом в область изучения ассоциации между ДЦЗ и теми нарушениями метаболизма, чувствительности нервных клеток, которые могут быть биохимической основой алкоголизма. Однако даже установление такой ассоциации еще не сможет подтвердить гипотезы об Х-хромосомной природе алкоголизма. Тщательный анализ с определением "фазы" генов ДЦЗ и алкоголизма у женщин – двойных гетерозигот мог бы доказать сцепление с полом каких-либо генетических факторов алкоголизма.

В целом, изучение генетических маркеров, вероятно, может иметь большее значение для понимания патогенеза алкоголизма, чем для понимания его этиологии. При этом следует иметь в виду, что дефекты цветового зрения, секреторного статуса, ФТК-тестирования бывают чаще результатом алкоголизма, а не его причиной.

Исследования на животных

В 1947 г. K. Williams сформулировал так называемую генетико-трофическую теорию алкоголизма. Согласно теории, каждый человек обладает определенной наследственной конституцией и индивидуальным обменом, обусловленным разницей в ферментах. Тяга некоторых людей к алкоголю имеет физиологическое обоснование в унаследованном типе обмена, подобно тому как у некоторых людей отмечается особый аппетит к поваренной соли, сахару, кальцию и др. Эту концепцию автор пытался подтвердить экспериментальными исследованиями на животных (крысы, мыши). Одних животных поили водой с 10% раствором алкоголя, других – чистой водой. При этом животные получали различную диету: одни - пищу, богатую белками, другие – бо-

гатую витаминами. Крысы, получавшие первую диету, проявляли бо́льшую склонность к алкоголю, чем крысы, получавшие вторую диету.

Опыты по "самоотбору", в которых животные могут свободно выбирать между водными и спиртовыми растворами, приобрели популярность сравнительно недавно. В основе этих экспериментов лежит предположение, что добровольное употребление алкоголя животными указывает на "их пристрастие" к алкоголю. Введен даже термин "величина пристрастия", который представляет собой процент потребления алкогольных растворов от общего количества потребляемой жидкости.

Действительно, экспериментальные животные являются прекрасной моделью для изучения генетической обусловленности "пристрастия к алкоголю". Для них установлены правила селективных скрещиваний, применяются различные гетерогенные роды, инбредные виды, разработаны приемы генетического анализа.

D. Rodgers, G. McClearn (1962) вывели путем беккроссов линии крыс с различным потреблением алкоголя и обнаружили, что поколения оказались точно промежуточными по пристрастию к алкоголю по сравнению с родительскими линиями. Это свидетельствует о том, что добровольное потребление алкоголя у крыс регулируется полимерно.

В 60-х годах во многих лабораториях мира было подтверждено, что различия в "пристрастии к алкоголю" у животных генетически детерминированы (J. Mardones, 1960; J. van Steenkiste, 1964; T. Cicero, R. Myers, 1968).

I. Fuller и R. Collins (1971) путем менделевских кроссов и беккроссов произвели генетический анализ "пристрастия к алкоголю" у мышей. Они заключили, что различия в предпочтении к алкоголю детерминируются двумя генетическими локусами. В настоящее время предпринимаются попытки выяснить точное место их локализации в одной из хромосом мыши.

J. Sheppard с соавт. (1970) пришли к выводу, что "пристрастие к алкоголю" у мышей коррелирует с активностью альдегиддегидрогеназы печени.

Недавно G. McClearn (1971) установил, что эксперименты по селективным скрещиваниям на мышах отчетливо подтвердили роль генетических факторов в "пристрастии к алкоголю", в чувствительности нервной системы к нему, а также в скорости метаболизма алкоголя. Следует, однако, отметить, что, несмотря на обилие биохимических исследований на животных, включая работы самого последнего времени (K. Karmaier с соавт., 1973; I. Sinclair с соавт., 1973; S. Belenko, S. Woods, 1973), установить молекулярную основу возникновения и развития "пристрастия к алкоголю" пока не удалось.

В настоящее время интенсивно разрабатывается генетика поведения многих животных, в том числе мышей и крыс. Выведены инбредные линии, отличающиеся по целому ряду поведенческих признаков. В связи с этим можно определить, какие генетически обусловленные признаки животных коррелируют с "пристрастием к алкоголю". Полученные данные пока противоречивы. Так, в одной из последних работ K. Eriksson (1971) отметил, что предшествующей чертой поведения инбредных линий крыс (линия Wistar) с "пристрастием к алкоголю" является их "неопрятность" (они меньше прихорашиваются) и склонность к "бродяжничеству" (в тесте по свободному содержанию и поиску пищи).

В работе D. Brewster (1971) чистые линии крыс, различающиеся по контрастному признаку реактивные-нереактивные при свободном содержании (тест эмоциональной дефекации), селекционировались по "пристрастию к алкоголю". Путем специальных диаллельных скрещиваний была установлена корреляция между "нереактивностью" и "пристрастием к алкоголю". Такая взаимосвязь генетически обусловлена: автором проведен специальный генетический анализ, исключивший средовые факторы воздействия.

K. Satinder (1972), экспериментируя с 5 линиями крыс, обнаружил, что автоселекция по "пристрастию к алкоголю" связана с генетически обусловленным фенотипом эмоциональной реактивности и приобретенными охранительными спо-

собностями. Причем для самок "величина пристрастия" была гораздо выше, чем для самцов (при расчете дозы алкоголя на вес тела).

W. Boley (1973) была отмечена корреляция между "пристрастием к алкоголю" и эмоциональностью у мышей. Однако эта взаимосвязь весьма сложна: если анализировать ее во времени, то можно различить 3 периода (от 1 до 12, от 13 до 18, от 19 до 30 дней), на протяжении которых высокая степень эмоциональности сменяется низкой.

Имеются попытки в какой-то мере популяционного подхода к изучению "алкоголизма" у животных. Например, D. Heminway и L. Furumoto (1972) содержали крыс в клетках в разных условиях: очень стесненных, стесненных и совершенно нестесненных. Оказалось, что "пристрастие к алкоголю" развивалось в наибольшей мере у популяции крыс, находившихся в самых стесненных условиях. Отсюда авторы делают вывод, что плотность популяции – один из факторов этиологии алкоголизма.

Исследования на животных, подобные описанным выше, продолжаются. В этом плане наиболее целесообразно проводить не только тщательный генетический анализ "пристрастия к алкоголю" с точной локализацией соответствующих генов, но и параллельное изучение биохимических, физиологических и поведенческих процессов, лежащих в основе "пристрастия". При этом необходимо учитывать несколько факторов. Важной проблемой является выбор животных и способ сравнения между ними. Метаболизм этанола и склонность к "пристрастию" могут быть совершенно различными у разных родов, видов и даже линий животных. В опытах по самоотбору необходимо предлагать не две (алкоголь и вода), как это делается в большинстве работ, а несколько жидкостей, содержащих много калорий.

По данным, например, E. Freed (1972), в условиях голодания у животных возникает полидипсия и они употребляют этанол в большей степени для пополнения калорий. То же в принципе отмечают и S. Cullen с соавт. (1973): крысы чаще предпочитают алкогольно-сахарную жидкость, а не воду. Но если раствор алкоголя не содержит сахара, то крысам больше нравится вода.

Эксперименты с близнецами человека (см. выше) показали, что количество употребляемого алкоголя в определенной степени детерминируется генетическими факторами. Это в какой-то мере соответствует генетически детерминированным различиям в предпочтении алкоголя у животных.

Возникает вопрос, можно ли моделировать на животных такие признаки хронического алкоголизма, как толерантность, абстинентный синдром, развитие осложнений.

Основным все же является вопрос, насколько правомочно данные, полученные на животных, переносить в область генетики алкогольных заболеваний человека.

Употребление алкоголя у людей во многих случаях связано с обычаями, ритуалами, присущими людям с давних времен, чего нет у животных. При любой попытке понять природу алкоголизма следует учитывать, помимо биологического, и социальный анализ. Именно поэтому в данном обзоре авторы ограничились лишь качественным анализом данных, полученных на животных, и не вникали в их количественные аспекты. Результаты, полученные на животных, следует переносить на человека с известной осторожностью.

Все же глубокий молекулярно-генетический анализ "алкоголизма" у животных, дальнейшие успехи в области генетики поведения животных, использование в качестве модели более высоко организованных видов, особенно приматов, может дать очень ценную информацию для понимания этиологии и патогенеза хронического алкоголизма.

Действие алкоголя на потомство

О пагубном влиянии алкоголизма родителей на здоровье их детей имеется огромная литература. Но проблема действия алкоголя на потомство лишь косвенно связа-

на с изучением роли генетических факторов в развитии алкоголизма, так как с помощью анализа лишь первого поколения (а подавляющее большинство рассматриваемых ниже работ посвящено именно этому) невозможно вскрыть предполагаемую генетическую детерминированность алкоголизма.

Все же проблема действия алкоголя на потомство должна находиться не только в сфере интересов педиатров и медиков других специальностей, но также в сфере интересов генетиков. Последнее диктуется по крайней мере двумя соображениями:

1) известно, что ряд наркотиков, а также множество иных химических соединений, в частности фармакологических, обладают мутагенным действием, хотя совсем еще недавно многие из них считались безвредными для человека;

2) существует много врожденных уродств, при которых удается проследить прямое влияние химических агентов. Например, у новорожденных, матери которых принимали во время беременности седативный препарат талидомид, возникали фокомелии и другие дефекты развития. Совсем недавно было показано, что врожденные пороки может вызвать героин (S. Burnham, 1972) и другие наркотики (S. Wilson, 1973).

Большинство врожденных пороков, вероятно, есть результат взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. О механизме действия веществ, индуцирующих врожденные аномалии, о так называемых тератогенах, о генетических различиях в чувствительности к ним известно немного. Пока описано небольшое число тератогенов, но это не означает, что их мало на самом деле. Как отмечает В. Маккьюсик (1967), может остаться незамеченной способность того или иного химического агента вызывать даже десятикратное повышение какой-либо распространенной аномалии.

Здоровье будущего ребенка во многом определяется условиями формирования половых клеток матери и отца (период ово- и сперматогенеза), затем условиями внутриутробного развития, родов, а в дальнейшем и той обстановкой, в которой протекает его жизнь.

Прежде всего интерес вызывают первые два периода. Не может ли алкоголь быть повреждающим, токсическим агентом в эти периоды? Не может ли хронический алкоголизм родителей быть фактором, вызывающим эмбрио- и фетопатии, различные болезни и патологию, которая проявляется и после раннего детского возраста, повышая детскую смертность? Нет ли наследственной повышенной чувствительности к действию алкоголя? Не может ли алкоголь быть мутагенным?

Еще Гиппократ писал, что "пьянство – причина слабости и болезненных детей". Действительно, существует мнение о том, что среди отравляющих организм веществ, отражающихся на физическом и душевном здоровье потомства, алкоголю принадлежит первое место (В. П. Осипов, 1922).

Существовавшая точка зрения (Bezzola, 1901 и др.), что острое опьянение отца в момент зачатия может привести к рождению мертвого или слабоумного ребенка, в настоящее время подвергается сомнению (В. Д. Дульнев, 1964). Вопрос о влиянии острого алкогольного опьянения матери во время зачатия остается не изученным.

Исследования, посвященные влиянию на потомство хронического алкоголизма родителей, касаются в основном заболевания отца, так как мужской алкоголизм встречается в 10–12 раз чаще, чем алкоголизм среди женщин.

Как биологически вредный фактор имеет значение недостаточность сперматогенеза у лиц с хроническим алкоголизмом, которая выражается в поражении половых желез и продукции неполноценных половых клеток (А. Введенский, 1928; Burtold, 1880; П. Николаевски, 1948).

По данным Ю. Т. Жукова (1965, 1966), в эйякуляте обследованных алкоголиков обнаружено большое количество (80–96%) патологических сперматозоидов – неподвижных и морфологически измененных (патология головки, шейки, хвоста). Одновременно в эйякуляте появляется большое количество незрелых форм: сперматогоний, сперматоцитов первого и второго порядка, сперматотидов. Дегенеративные

изменения в протоплазме и ядерном веществе нарастали пропорционально степени тяжести алкоголизма. В эксперименте также было показано, что введение алкоголя животным приводит к жировому перерождению сперматогоний, вакуолизации и распаду их ядер, замедляет развитие сперматозоидов (Н. П. Садоков, 1902), нарушает овогенез (Н. И. Фронтковский, 1901).

Излагая данные по антенатальному действию алкоголя на потомство, рассмотрим вначале исследование этой проблемы на модели животных.

A. Blum (1930) изучала влияние алкоголизации самцов исходного поколения на 7 последующих генераций животных. В течение 1–1½ лет ежедневно самцов чистых линий белых мышей алкоголизировали подкожным введением 96° этилового спирта в количестве 1,5 $см^3$ на 1 кг веса. После спаривания этих животных со здоровыми самками было получено потомство. Затем из полученных пометов потомки спаривались между собой до восьмого поколения. То же самое было проделано в контроле. Результаты, полученные на 3200 белых мышах, показали, что алкоголизация самцов ведет к увеличению дородовой смертности, небольшой задержке роста у потомства, увеличению процента бесплодных животных во всех генерациях и повышению смертности потомков. Предродовая и послеродовая смертность резко возрастала у третьего поколения и ее назвали "отзвучавшим эффектом".

Следующая группа исследований была посвящена действию на потомство одновременной алкоголизации животных обоих полов. Причем самки получали алкоголь до беременности, во время беременности и в период лактации. Опыты отличались друг от друга продолжительностью алкогольной интоксикации, дозой вводимого алкоголя и способом его введения.

Geni (1905) провел исследование по алкоголизации кур и петухов. Животные получали с обычным кормом в течение 2 лет по 0,5 $см^3$ 96° этанола на 1 кг веса. Отмечено, что подопытные куры несли в 3 раза меньше яиц, чем контрольные. 56 цыплят, вылупившихся из 130 яиц, полученных от алкоголизированных кур, в последующем отставали от контрольных в своем развитии. Несмотря на вывод автора о том, что спирт оказывает отрицательное влияние на плодовитость кур, оплодотворяемость яиц и соматическое развитие цыплят, трудно в данном случае отдифференцировать действие его на обмен веществ у несушки от прямого воздействия на эмбрион, так как некоторое количество алкоголя содержалось в яйце.

Schroder (1913) примешивал к пище кроликов 96° спирт в течение 4–5 месяцев в дозе 1 $см^3$ на 1 кг веса. Затем автор отбирал наиболее ослабленных крольчат, которые до полового созревания также вскармливались с добавлением алкоголя. И так до пятого поколения включительно. В результате были отмечены высокий процент мертворожденных, высокая смертность крольчат и задержка развития потомства, полученного от алкоголизированных животных. К существенному недостатку эксперимента необходимо отнести отсутствие контрольной группы животных.

Подобная работа проведена в 1958 г. Courrier на белых крысах. Автор обнаружила, что смертность крысят, родившихся от алкоголизированных животных, в 2 раза превышает таковую в контроле. Однако задержка физического развития у оставшегося в живых потомства не установлена.

C. Stockard (1933) алкоголизировал 2500 морских свинок (самцы и самки) парами спирта, помещая их ежедневно в течение года в специальную камеру. Контролем служили также 2500 морских свинок. Автор отметил у подвергшихся алкоголизации животных увеличение числа выкидышей в 1,5 раза, мертворождений и ослабленных плодов в 2 раза и увеличение смертности новорожденных в 2,5 раза по сравнению с контролем.

F. Latintinen, (1902) подобно Geni, вводил алкоголь морским свинкам в желудок с помощью зонда в течение 97 дней по 2 $см^3$ 96° спирта на 1 кг веса. От 70 животных получено 348 плодов. Смертность новорожденных составила 37%, а в контроле 22%. Оставшиеся в живых морские свинки в своем развитии не отставали от контрольных.

Таким образом, показано, что алкоголь в дозе 0,5–2 $см^3$ на 1 кг веса приводит к уменьшению плодовитости животных; заметно повышается процент смертности новорожденных. Эти дозы отражаются также в какой-то степени и на физическом развитии оставшихся в живых потомков.

Тем не менее, если учесть, что алкоголь вводился мужской и женской особям одновременно (самку алкоголизировали до беременности, во время беременности и в период лактации), то нельзя сказать, в какой период алкоголь оказывает наиболее повреждающий эффект.

В связи с этим заслуживает внимания работа E. Rost и Q. Wolf (1924). Авторы вводили кроликам в желудок через зонд алкоголь в течение 2,5 лет, исключая время беременности и период лактации. Беременность и роды у подопытных самок протекали удовлетворительно, а крольчата не отличались от контрольных по своему физическому развитию. Иначе говоря, отсутствие алкогольной интоксикации во время беременности и лактации сохраняет плодовитость животных и жизнеспособность потомства. Однако в этих опытах (как, впрочем, и во многих других) не изучалось состояния более тонких структур у потомства алкоголизированных животных, например, развитие центральной нервной системы.

Этому вопросу посвящены работы E. McDowell и Lord (1927), которые констатировали значительное снижение условнорефлекторной деятельности у третьего поколения алкоголизированных белых крыс (самцы и самки).

M. Ferrari (1910) изучал гистологию головного и спинного мозга животных (морские свинки), подвергшихся алкоголизации, и их потомства. Обнаружены изменения мозга, касающиеся мозговых оболочек, артерий, ганглиозных клеток, которые носили неспецифический характер. Однако надо сказать, как справедливо отмечает В. Д. Дульнев (1964), что клиническая и гистологическая картина у потомства соответствовала проявлению инфекции (энцефалит), переданной потомству, возможно, от родителей.

В. А. Ильин (1959) также у значительной части алкоголизированных кроликов на вскрытии обнаружил признаки энцефалита.

В эксперименте В. Д. Дульнева на кроликах длительная алкоголизация самцов приводила к избирательной патологии головного мозга у потомства, выражавшейся в уменьшении его веса.

Мало изученным является действие на развитие плода однократных и повторных доз алкоголя, принимаемых самкой во время беременности. Подобных экспериментальных работ крайне недостаточно.

В 1900 г. Pergament изучал влияние алкоголя на рост и развитие костной ткани у плодов. Крольчихам с помощью катетера ежедневно с момента зачатия и в течение всей беременности вводили в желудок 4 $см^3$ 20% раствора 96° спирта. От 7 крольчих было получено 39 плодов (25 живых и 14 мертвых). Вес подопытных плодов оказался меньше по сравнению с контрольными. У всех подопытных плодов обнаружены дефекты окостенения скелета.

A. Mairet, Combemale (1888) получили помет (6 щенят) от собаки, которой вводили алкоголь в желудок в течение 23 последних дней беременности. Самец алкоголь не получал. Три плода были мертвыми, два нормальными, третий отставал в росте и развитии моторики.

L. Christiaens с соавт. (1960) изучали действие малых доз алкоголя (0,045%) на течение и исход беременности крольчих. Опыты показали, что малые концентрации алкоголя, даже при длительном употреблении во время беременности, не вызывают грубых изменений у потомства. К сожалению, в этой работе учитывались только вес тела и смертность потомства, поэтому нельзя сделать окончательного вывода о безвредности малых доз алкоголя для потомства. Большие же дозы алкоголя, по данным этих авторов, неблагоприятно влияют на развитие плода во внутриутробном периоде: повышается процент мертворождений, нежизнеспособных, ослабленных плодов с малым весом. По данным В. Д. Дульнева (1964), влияние алкогольной интоксикации во

время беременности проявляется в общей задержке развития плода и его мозга.

Обзор работ по экспериментальному изучению влияния хронической алкогольной интоксикации родителей на потомство дает право утверждать, что действительно алкоголизация самцов и самок приводит к увеличению процента выкидышей, мертворождений, высокой смертности плодов, к задержке физического развития оставшегося в живых потомства. Нельзя также не поддержать точку зрения В. Д. Дульнева, что последнее в основном определяется алкоголизацией самок во время беременности и лактации.

Подтверждаются ли данные, полученные на животных, клиническими наблюдениями?

Еще в конце прошлого столетия появились работы, касающиеся состояния здоровья детей, родители которых были алкоголиками.

Как правило, исследования проводились на контингенте умственно отсталых детей.

Во французском приюте для идиотов ''Bicerte'' за 1880–1895 гг. было 1000 детей. Из них у 471 отмечено пьянство отца, у 84 – пьянство матери, у 65 – пьянство обоих родителей.

Н. И. Фронтковский (1901) в семьях алкоголиков обнаружил много больных и дефективных детей, их высокую смертность. Но никто не сравнивал частоту заболеваемости детей и детскую смертность детей от алкоголиков с величиной заболеваемости и смертности детей того времени.

В. Я. Канель (1914) сообщил, что в царской России родители были пьяницами у 33% идиотов, причем 10% этих психически неполноценных детей зачаты в состоянии опьянения. Автор указывает, что дети алкоголиков рождаются хилыми, болезненными, отстают в психическом и физическом развитии, плохо учатся в школе, у них часто бывают припадки.

Таблица

Алкоголь и вырождение, % (по В. Я. Канелю, 1914)

	В семьях пьющих	В семьях непьющих
Умерли в первые месяцы жизни	43,9	8,2
Оказались недоразвитыми и больными	38,6	9,8
Здоровы физически и душевно	17,5	82

В значительном числе случаев эпилептики, умственно отсталые, лица с душевными заболеваниями, социально опасные и опустившиеся имеют алкоголиков родителей. Так, M. Boss (1929) нашел, что в семьях больных алкоголизмом рождается в 2 раза больше недоношенных и мертворожденных, а смертность детей в раннем возрасте в 3 раза выше, чем в здоровых семьях.

V. Baccet (1957) установила большой процент недоношенности, низкий вес и плохой рост особенно тех детей, матери которых были алкоголиками. L. Christiaens с соавт. (1960) утверждают, что до 50% неполноценных детей – это дети больных алкоголизмом.

Л. А. Богданович (1959) на основе анализа большого клинического материала установила, что глухонемые дети с тяжелым поражением желез внутренней секреции родились в основном от больных хроническим алкоголизмом. Наблюдения Е. М. Экеловой-Багалей (1970) показывают, что 20–25% детей с олигофренией имеют родителей алкоголиков. У детей, больных эпилепсией (без наследственного отягощения), алкоголизм родителей констатировался в 7–10% случаев.

Особенно велика, по мнению автора, роль алкоголизма родителей в возникновении невропатий, неврозов, психопатий и психопатоподобных состояний. Эта группа наиболее многочисленна и составляет от 30 до 45% всех детей, находящихся под наблюдением детских психодиспансеров.

По данным В. Л. Шостакович (1970), в возрасте 6–9 лет напряженное состояние нервной системы детей (что характерно для потомства в семьях алкоголиков) вызывает реакции астенического типа, отраженные в их сензитивности. Позднее (10–14 лет) психика детей принимает уродливые формы и выливается в картину патологического развития личности (агрессивность, злобность, уходы из дома).

В целой серии работ по проблеме "алкоголизм родителей и потомство" сделана попытка сравнить детей одной и той же семьи, зачатых до начала злоупотребления алкоголем и в разные стадии алкоголизма.

K. Pohlisch (1927), изучив судьбу 118 детей из семей алкоголиков, не отметил увеличения частоты нервно-психических заболеваний у детей, родившихся на фоне хронического алкоголизма отца, по сравнению с частотой нервно-психических заболеваний у детей, родившихся до появления у отца пристрастия к алкоголю. Однако этот автор не обращал внимания на физическое развитие детей и на состояние их интеллекта.

E. Gabriel (1934) получил сведения о 728 хронических алкоголиках и их семьях. Установлено увеличение детской смертности, заболеваемости рахитом и числа неуспевающих школьников среди детей, рожденных на фоне алкоголизма отца.

В целом работы охватывали смешанный контингент людей, в них не учитывались сопутствующие алкоголизму заболевания отца и матери.

Богатый клинический материал обобщил в своем исследовании В. Д. Дульнев (1971), который пришел к заключению, что злоупотребление алкоголем на протяжении 4–5 лет мужчинами, не страдающими интеркуррентными заболеваниями, влечет за собой умственную недостаточность у потомства при вполне удовлетворительном физическом развитии детей. Степень умственной недостаточности у детей возрастает пропорционально длительности хронического алкоголизма отца.

Клинические наблюдения и эксперимент показали, что мертворождаемость, ранняя детская смертность, задержка физического развития и эпилепсия у детей являются следствием алкогольной интоксикации женщин во время беременности. Кроме того, злоупотребление женщиной алкоголем во время беременности ведет к токсикозу, выкидышам, преждевременным родам, замедленным темпам психофизического развития при отсутствии пороков развития нервной системы у детей.

Rougeute (1957) во Франции обследовала 100 детей из семей, где родители продолжительное время злоупотребляли спиртными напитками. При хроническом алкоголизме отца преждевременные роды были в 17% случаев, а при хроническом алкоголизме матери в 31%, т.е. почти в 2 раза чаще. Алкоголизм отца как причина задержки роста детей был отмечен автором в 45% случаев, алкоголизм матери – в 86%. Гипотрофия детей при алкоголизме отца обнаружена в 37%, а при алкоголизме матери в 66%. Иначе говоря, влияние хронического алкоголизма матери на потомство в 2 раза сильнее, чем воздействие алкоголизма отца.

Недавно **C. Ulleland** (1971) показала, что 83% матерей-алкоголиков имеют детей с пониженным весом в противоположность 3% женщин, не злоупотреблявших алкоголем. Разница статистически достоверна.

Одно из проявлений алкоголизма женщин – неспособность вскармливать детей грудью. Это явление, по данным Г. И. Гордон (1910) и **G. Bunge** (1904), наблюдается в 35,7–42,2% случаев.

Некоторые авторы оценивают более осторожно действие алкоголя на потомство, например **F. Panse** (1929). Из 672 обследованных им детей 205 родились до появления алкоголизма у родителей, а 457 – после. Различия между этими двумя группами детей оказались незначительными.

У детей, родившихся после возникновения алкоголизма у родителей, отмечалась несколько большая частота спазмофилии и рахита, что автор объясняет плохими условиями жизни.

Анализ работ, приведенных в этой главе, позволяет сделать следующие выводы. Алкоголизм отца вызывает нарушение развития центральной нервной системы, приводящее к умственной отсталости ребенка, причем пропорционально длительности и степени тяжести заболевания. Вероятно, действие алкоголя в этом случае связано с нарушением сперматогенеза отца.

По данным литературы, хроническая алкогольная интоксикация матери в стадии ово-, эмбриогенеза и фетогенеза не является причиной грубых дефектов развития. Но важно отметить, что ни в одном из опубликованных исследований не обращено должное внимание на наличие у детей более мелких патологических дисплазий, которые могли бы свидетельствовать о действии вредного фактора при внутриутробном развитии. Отмечено только, что результатом алкоголизации матери в период беременности и лактации являются врожденная гипотрофия детей, увеличение мертворождений, недоношенность и ранняя детская смертность. Иными словами, все же при алкоголизме матери имеют место эмбрио- и фетопатии детей (классификация по Г. К. Ушакову, 1973).

Кроме того, даже те заболевания (олигофрения, эпилепсия, психопатия и т.д.), которые так часты у детей, родившихся от родителей-алкоголиков, вполне могут быть преформированы антенатальным действием алкоголя и усугубиться под влиянием социально-экономических условий в "алкогольной" семье.

Следовательно, по данным литературы, имеется достаточно оснований считать алкоголь (при хроническом его употреблении) агентом, обладающим токсическим, а возможно, и тератогенным действием на плод.

Каков механизм этого действия? Является ли действующим агентом сам алкоголь или какие-то метаболиты, возникающие в организме больного хроническим алкоголизмом? Не могут ли эти гипотетические метаболиты оказывать действие даже после прекращения злоупотребления алкоголем? Имеются ли генетические различия в чувствительности к действию алкоголя?

Пока на эти вопросы ответы не даны. Сложно ответить и на вопрос о том, может ли алкоголь или гипотетические метаболиты быть мутагенами. Сильное мутагенное действие алкоголя следует, вероятно, исключить, так как его употребляли повсеместно с незапамятных времен, и в этом случае он привел бы к массовому вырождению.

Слабую же степень мутагенного действия алкоголя исключить труднее. Прямых экспериментальных данных, исключающих или подтверждающих такую возможность, пока нет. Косвенно об этом можно судить, например, по работе D. de Torok, который показал, что алкоголь вызывает хромосомные аномалии у человека in vitro.

В настоящее время медицинская генетика, изучающая факторы спонтанного и индуцированного мутагенеза, причины врожденных аномалий, пре- и перинатальной детской смертности, развивается очень интенсивно. Алкоголь может быть гораздо менее эффективным токсическим фактором, тератогеном или мутагеном, нежели многие химические вещества, с которыми приходится контактировать человеку. Однако широкое злоупотребление алкоголем делает актуальным изучение влияния его на потомство. Имеющиеся в литературе высказывания о вреде, который несет детям алкоголизм, весьма поверхностны и не восполняют дефицита специальных исследований этой проблемы. Для ее решения необходимы комплексное исследование, применение как социологических, педиатрических, акушерских методов, так и методов медицинской генетики, привлечение цитогенетиков, биохимиков, физиологов, биофизиков и других специалистов. Исследование этого вопроса перспективно и на моделях животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение проблемы "алкоголизм и наследственность" условно можно разделить на три периода.

1-й период – до зарождения первых научных методов генетики человека (до начала XX в.). В этот период формировались противоречивые и наивные представления о наследственности при алкоголизме. С одной стороны, необоснованно признавалась фатальная роль наследственности при этом заболевании, с другой – она также необоснованно отвергалась.

2-й период – от начала XX в. до 60-х годов исследования проводились клинико-генеалогическим методом. Сделана попытка доказать семейный характер алкоголизма. На этой основе в ряде случаев были сформулированы преждевременные выводы о наследственном характере этого заболевания.

3-й период – от 60-х годов и до наших дней. В связи с бурным развитием медицинской генетики и применением в результате этого новых методов (близнецовый, метод приемных детей, биохимический, цитогенетический, исследование на животных), более адекватных для анализа генетических факторов алкоголизма, чем клинико-генеалогический метод, был получен ряд данных, указывающих на определенную роль предрасположенности к алкоголизму. Однако в большинстве работ пока еще много противоречий. Это обстоятельство объясняется сложностью вопроса, относительной непродолжительностью его научного анализа, неодинаковыми критериями понимания сущности алкоголизма в разных странах, гетерогенностью изучаемых популяций и др.

В настоящее время стало очевидностью, что стратегия научного познания сущности алкоголизма должна заключаться в сравнительном изучении роли как биологических, так и средовых факторов в возникновении и развитии алкоголизма. Совершенно ясно, что, например, без применения комплексных социологических и генетических методов проблему алкоголизма вряд ли возможно успешно решить.

В обзоре сделана попытка не только проанализировать полученные данные, но и обсудить уместность и перспективность существующих подходов к изучению генетических факторов алкоголизма. Подобная работа необходима для планирования научных исследований по этиологии, патогенезу алкоголизма, разработке адекватных методов лечения и профилактики его.

Литература

БОГДАНОВИЧ Л. А. Цит. по: Н. А. Виноградов, А. К. Качаев, 1971.

ВВЕДЕНСКИЙ А. БМЭ, 1928, т. 1, стр. 418.

ВИНОГРАДОВ Н. А., КАЧАЕВ А. К. Алкоголизм: проблема, борьба. М., "Знание", 1971. Вып. 1.

ГОРДОН Г. И. Влияние алкоголя на способность женщины к кормлению детей. Тр. 1-го Всероссийского съезда по борьбе с пьянством, 1910, 1, 209.

ДУЛЬНЕВ В. Д. Влияние хронического алкоголизма родителей на развитие нервной системы у потомства. Дисс. канд. М., 1964.

ДУЛЬНЕВ В. Д. Состояние здоровья у потомства больных хроническим алкоголизмом. "Проблемы алкоголизма", М., 1971, вып. II.

ЖУКОВ Ю. Т. Сб. "Вопросы психоневрологии", 1965, 430.

ЖУКОВ Ю. Т. В кн.: Клиника и лечение алкогольных заболеваний. Материалы конференции, М., 1966, 72.

ИЛЬИН В. А. Нервная система при алкоголизме. Кишинев, 1959.

КАНЕЛЬ В. Я. Алкоголизм и борьба с ним. М., 1914.

КАЧАЕВ А. К. Некоторые клинико-статистические данные об алкогольной отягощенности в семьях больных хроническим алкоголизмом. В сб. "Патогенез и клиника алкогольных заболеваний", М., 1970. 57–59.

КОРОВИН А. М. Опыт анализа главных факторов алкоголизма. М., 1907.

ЛУКОМСКИЙ И. И. Алкоголизм и наследственность. Ж. невропатол. и психиатр., 1967, 12, 1969.

МАККЬЮСИК В. Генетика человека. М., "Мир", 1967.

НИКОЛАЕВСКИ П. Хронический алкоголизм. София-Лекон, 1948.

ОСИПОВ В. П. Научн. мед., 1922, 9, 19.

ПАЩЕНКОВ С. З. О некоторых аспектах наследственности при хроническом алкоголизме. Сб. "Алкоголизм", "Знание", 1973.

РЫБАКОВ Ф. Е. Ж. невропатол. и психиатр., 1910, 2–3.

САДОКОВ Н. П. Изменение яичек и семени при отравлении животных этиловым алкоголем. Дисс., СПб., 1902.

СТРЕЛЬЧУК И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. М., 1966.

УШАКОВ Г. К. В кн.: "Детская психиатрия", Генетика в психиатрии. М. "Медицина", 1973.

ФРОНТКОВСКИЙ Н.И. К вопросу о патологоанатомических изменениях в яичниках у животных при отравлении этиловым алкоголем. Дисс., СПб., 1901.

ЭКЕЛОВА-БАГАЛЕЙ Е. М. Роль хронического алкоголизма родителей в патологии нервной системы у детей. В сб.: "Алкоголизм", Киев, 1970, 24–25.

ЭНТИН Г. М. Дифференцированное применение активной терапии при стационарном лечении больных алкоголизмом. Дисс. докт., М., 1972.

ШОСТАКОВИЧ В. Л. Влияние семейного алкоголизма на формирование психики ребенка. В сб.: "Алкоголизм". Киев, 1970, 41–43.

ACHTE K. Korreloituvatko ABO-veriryhmat ja alkoholismi (Correlation of ABO blood groups with alcoholism). Duodecim, 1958, 74, 20.

AMARK C. A study in alcoholism: Clinical, social-psychiatric and genetic investigations. Acta psychiat. scand., Suppl., 1951, 70.

BACCET V. (1957). Цит. по: В. Д. Дульнев, 1964.

BARTHOLOMEY A. A., SUTHERLAND G. Alcoholism, drug dependency and sex chromosome abnormalities. Med. J. Aust., 1969, 2, 440–443.

BELENKO S., WOODS S. C. Effects of concentration sequence of ethanol self-selection in rats. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 1, B, 232.

BEZZOLA. Statistische Untersuchungen über die Rolle des Alkohols bei der Enstsehung des originaren Schwachsiuns. Bericht über d. 8 intern. Kongr., gegen den Alkoholismus, Wien, April, 1901, 109.

BLEULER M. Psychotische Belastung von Korperlich Kranken. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1932, 142, 780.

BLUHM A. Uber exogene Keimschadigungen. Münch. med. Wschr., 1930, 37, 1596.

BOLEY W. Factor Analysis of patterns of alcohol and water consumption in mice. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 1, 202–205.

BOSS M. Zur Frage der erbbiologischen Bedeutung des Alkohols. Mschr. Psychiat. Neurol., 1929, 72, 264.

BREWSTER D. J. Ethanol preference in stains of rats selectively bred for behavioral characteristics. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 49–53.

BRUGGER C. Familienuntersuchungen bei Alkohol-deliranten. Ges. Neurol. Psychiat., 1934, 151, 740.

BUNGE G. Alkoholvergittung und Degeneration. Leipzig, 1904.

BURNHAM S. The heroin babies: going cold turket at birth. N.Y. Times Magazine Jan., 1972, 2, 16–26.

BURTOLD. Amenorrhoea associated with alcoholism. Brit. med. J., June, 1880.

CAMPS F. E. Genetics and alcoholism. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 134–137.

CHRISTIAENS L., MIZON S. P., DELMALLE G. Sur la descendence des alcooliques. Sem. Hop. ann. pediatr., 1960, 4, 1, 257–262.

CICERO T. J., MYERS R. D. Selection of a single ethanol test solution in free-choise studies with animals. Quart. J. Stud. Alc., 1968, 29, 446–448.

COURRIER (1958). Цит. по: L. Christiaens, S. Mizon, G. Delmalle, 1960.

CRUZ-COKE R., VARELA A. Inheritance of alcoholism. Lancet, 1966, 2, 1282.

CULLEN S. W., CROES R. A., GILLIS R. D. Alcohol selection in rats after experience with a sapid alcohol-sucrose solution. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 1, 232.

DITTRICH H., NEUBAUER O. Storungen des Farschens bei Leberkramkeiten. Münch. med. Wschr., 1967, 109, 2690.

DOHLISH K. (1933). Цит. по: И. В. Стрельчук, 1966.

ERIKSSON K. Bihavioral and physiological differences among rat strains specially selected for their alcohol consumption. Ann. N.Y. Acau. Sci 1971, 197, 32–41.

FENNA D., MIX L., SCHATER O., GILBERT J.A.L. Ethanol metabolism in various racial groups. Cand. Med. Ass. J., 1971, 105, 472–475.

FERRARI M. Histologische Untersuchungen am. Zentrale nerven System von Abkommlingen chronische alkohole Fiere. Wschr. Psychiat. Nerv., 1910, 28, 483.

FIALKOW P. S., THULINE H. C., FENSTER F. Lack of association between: cirrhosis and the common types of color blindness. New Engl. J. Med., 1966, 275, 584–587.

FREED E. X. Alcohol polydipsia in the rat as a function of caloric need. Quart. J. Stud. Alc., 1972, 33, 504–507.

FULLER J. L., COLLINS R. L. Ethanol consumption and preference in mice. A genetic analysis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 42–48.

GABRIEL E. Nachkommenschaft von Alkoholikern. Arch. Psychiat. Nerv., 1934, 102, 5.

GENI. Influenza dell'alcoholismo sul potere di procrese e sui descendenti. Riv. sper. Freniat., 1904, 30, 339.

GOODWIN M. D. Alcoholism hereditary? Arch. Gen. Psychiat., 1971, 25, 6, 545–549.

HEMINWAY D. A., FURUMOTO L. Population density and alcohol consumption in the rat. Quart. J. Stud. Alc., 1972, 33, 794–799.

JELLINEK E. M. Alcohol science and society. New Haven, 1945, 105.

JONSON E., NILSSON T. Alkoholkonsumption hos monozygota och dizygota tvilligpar. Nord. hyg. Tidskr., 1968, 49, 21–25.

KAIJ L. Studies on the etiology and sequels of abuse of alcohol. Lund, Department of Psychiatry, Iniversity of Lund, 1960.

KAIJ H. L. Definitions of alcoholism and genetic research. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 110–113.

KARMAIER K., BUTCHER R. E., SENTER R. S., STUTZ R. M. Reading conditions and ethanol consumption by rats. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 1, B, 234.

KROON H. M. Die Erblichkeit der Trunksucht in der Familie X. Genetika, 1924, 6, 391.

LAINTINEN F. Uber den Einflub des Alkohols auf die Emfindlichkeit des tierschen Korpers fur Infections stoffe. Acta Soc. Sci. fennical, 1902, 29, 7.

LEGRAIN (1889). Цит. по: И.В. Стрельчук, 1966.

LOEHLIN J. An analysis of alcohol-related questionnaire items from the national merit twin study. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 117–120.

LUNDQUIST G. Delirium tremens. Acta psychiat. Neurol. scand., 1961, 36, 443.

MAIRET A., COMBEMALE. Influence dégénérative de l'alcool sur la descendance. Rech. exp. Compt-rend. d.s. acad. d. sciences, 1888, 106, 667.

MARDONES J. Experimentally induced changes in the free selection of ethanol. Int. Rev. Neurol., 1960, 2, 41–76.

MARDONES J. Evidence of genetic factors in the appetite for alcohol and alcoholism. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 138–142.

McCLEARN G. E. Genetics as a tool in alcohol research. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 1, 26–31.

McDOWELL E. C., Lord. La reproduction chez les Souries alcoolisme. Arch. f. Entw. Mech., 1927, 160, 427.

V MOREL. Traite des degenerescence physiques, intellectuelles et morales de iespece humaines et des causes qui produisent ces varietes maladives. Atlas de XII planches. Paris, 1857.

MURRAY R. F., PRICE P. H. Ontogenetic, polymorphic and interethic variation in the isoenzymes of human alcohol dehydrogenase. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 68–72.

NIELSEN J. Y chromosomes in male psychiatric patients above 180 cm tall. Britt. J. Psychiat., 1968, 114, 1589–1590.

NORDMO S. H. Blood groups in shizophrenia, alcoholism and mental deficiency. Amer. J. Psychiat., 1959, 116, 460.

OMENN G. S., MOTULSKY A. G. A biochemical and genetic approach to alcoholism. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 16–23.

PANSE F. (1929). Цит. по: В.Д. Дульнев, 1964.

PARTANEN J., BRUUN K., MARKKANEN T. Inheritance of drinking behaviour. New Brunswick. Butgers University Center of Alcohol Studies, 1966.

PARTANEN J. On the relevance of twin studies. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 114–116.

PEEPLES E. E. Taste sensitivity to phenilthiocarbamide in alcoholics masters thesis. Stetson University, Deland Fla., 1962.

PERCH K. Über die erblichen vercholtnisse in psychopaen. Famillen. diss., Berlin, 1925.

PERGAMENT (1900). Цит. по: В. Д. Дульнев, 1964.

PITTS F. N., WINOKUR G. ..ffective disorder; YII. J. Psychiat. Res., 1966, 4, 37–50.

POHLISCH K. Die Nachkommemschaft Delirium tremens – Kranker. Ein Beitrag zur Frage Alcohol und Keimschodioung. Mschr. Psychiat. Neurol., 1927, 64, 108.

REID N. C., BRUNT P. W., BIAS W. B. Genetic characteristics and cirrosis; a controlled study of 200 patients. Brit. Med. J., 1968, 2, 463.

RIMMER J., CHAMBERS D. S. Alcoholism: methodological considerations in the study of family illness. Amer. J. Orthopsychiat., 1969, 39, 760–768.

ROBERTS H. M. Arithmetics of the familial transmission of alcoholism in Canada. Canad. J. Hlth., 1970, 61, 179.

ROGERS D. A., McCLEARN G. E. Alcohol preference of mice. Bliss. L. (ed): Roots of Behavuor. N.Y., Harper, Row Publishers, 1962.

ROE A., BURKS B. Adult adjustment of foster children of alcoholic and psychotic parentage and the influence of the foster home. Memories of the section of alcohol studies, vale university, Quart. J. Stud. Alc., New Haven, 1945, N 3.

ROST E., WOLF Q. Zur Frage der Beeinflussung der Nachkomenschaft durch den Alkohol im Tierversuch. Arch. Hyg., 1924, 95, 140.

ROUGEUTE (1957). Цит. по: Н. Н. Виноградов, А. К. Качаев, 1971.

SARAUX H., LABET R., BIASIS B. Aspects actuels de la nervite optique de l'ethlique. Ann. Oculist., 1966, 199, 367.

SASSON H. F., LISE J. B., WATSON J. J. Alcoholism and color vision: are there family links? Lancet, 1970, 2, 367.

SATINDER K. P. Behaviour-genetic-dependent self-selection of alcohol in rats. J. Comp. Physiol., 1972, 80, 3, 422–434.

SCHRODER (1913). Цит. по: J. P. Freis, 1931.

SCHUCKIT M., PITTS F. N., REICH T. Alcoholism. I. Arch. Gen. Psychiat., 1969, 20, 301–306.

SCHUCKIT M., RIMMER J., WINOKUR G. Alcoholism: The influence of parental illness. Britt. J. Psychiat., 1971, 119, 553, 663–665.

SCHUCKIT M. A. Alcoholism and sociopathy-diagnostic confusion. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 157–164.

SEIXAS F. A. Preface. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 5–7.

SHEPPARD J. R., ALBERSHEIM P. A., McCLEARN G.E. Aldehyde dehydrogenase and ethanol preference in mice. J. Biol. Chem., 1970, 245, 2876–2882.

SINCLAIR J. D., WALKER S., JORDAN W. Alcohol intubation and its effects on voluntary consumption in rats. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, 1, B, 236.

SMITH M., HOPKINSON D. A., HARRIS H. Ann. Hum. Genet., 1971, 34, 251.

STOCKARD C. R. The effects of alcohol in development and heredity in alcohol and man. Ed. Haven Emerson, Macmillan, N.Y., 1933.

SWINSON R. P. Genetic Polymorphism and Alcoholism. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 126–128.

SWINSON R. P., MADDEN J. S. ABO blood groups and ABH substance secretion in alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 1973, 34, A, 1, 64–.0.

THULINE M. C. Colour blindness and alcoholism. Lancet, 1967, 1, 274, 196.

TOROK D. de. Chromosomal irregularities in alcoholics. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 90–100.

UGARTE G. R., CRUS-COKE R., RIVERA L., ALTSHILLER H., MARDONES J. Relationship of color blindness to alcoholic liver damage. Pharmacology, 1970, 4, 308.

ULLELAND C. N. The offspring of alcoholic mothers. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 197, 167–169.

VAN STEENKISTE J. Contribution à L'étude des différences d'appetance alcogolique de deux races de rats de laboratoire. J. Physiol., Paris, 1964, 56, 457–458.

VARELA A. L., RIVERA L., MARDONES J., CRUZ-COKE R. Color vision defects in non-alcoholic relatives of alcoholic patients. Brit. J. Addict., 1969, 64, 67–73.

VESELL E. S., PAGE J. C., PASSANANTI G. T. Genetic and environmental factors affecting ethanol metabolism in man. Clin. Pharmacol. Therap., 1971, 12, 192–201.

WAHLSTROM J., FORSSMAN H., AKESSON H. D. Extra Y chromosome and alcoholism. Humangenetik, Berlin, 1970, 9, 105–106.

WARBURG P. Alcohol dehydrogenase distribution in tissues of different species. Alcohol and alcoholism. Toronto, Addition Research Foundation, 1970, 13–21.

WILLIAMS R. J. Quart. J. Stud. Alc. 1947, 7, 567–587.

WILSON S. G. Present status of drugs as teratogens in man. Teratology, 1973, 7, 1, 3–72.

WINOKUR G., PITTS F. N. Affective disorder. VII. J. Psychiat. Res., 1965, 3, 113–123.

WINOKUR G. X-Borne recessive genes in alcoholism. Letters to editor. Lancet, 1967, 2, 466.

WINOKUR G., CLAYTON P. Y. Family history studies: in comparison of male and female alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 1968, 29, 885–891.

WINOKUR G., REICH T., RIMMER Y., PITTS F. N. Alcoholism; III. Diagnosis and familial psychiatric illness in 259 alcoholic probands. Arch. Gen. Psychiat., 1970, 23, 104–111.

WINOKUR G., RIMMER Y., REICH T. Alcoholism IV: Is there more than one type of alcoholism? Brit. J. Psychiat., 1971, 118, 525–531.

WOLF P. H. Ethnic differences in alcohol sensitivity. Science, 1972, 175, 449–450.

WRETMARK K. G., HAGNELL O. Peptic alcer and alcoholism. J. Psychosom. res., 1957, 2, 35.

СОДЕРЖАНИЕ

Сергей Захарович ПАЩЕНКОВ, Сергей Сергеевич ДЯЧЕНКО, Наталья Ивановна АХМИНА

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Научный обзор

Научные редакторы:

проф. А. М. СТЕПАНЯН-ТАРАКАНОВА
докт. мед. наук С. З. ПАЩЕНКОВ

Лит. редактор Г. А. Невелева — Корректор А. Т. Горбунова

Т-06225. Подписано к печати 19 марта 1974 года
Форм. бум. 60x84/16. Печ.л. 4,0; усл. л. 3,72; уч.-изд. л. 3,19.
Изд. № 20 (1974). Тираж 2000 экз. Публикаций 1. Цена 50 коп.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института медицинской и медико-технической информации Министерства здравоохранения СССР
Адрес Москва, Ж–240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ МЗ СССР. Заказ № 341